

Brasília, DF | Março de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 802

Dapagliflozina para pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos

2023 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 Complexo da Saúde - SECTICS

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

Jessica Yumi Matuoka - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Daniela de Almeida Cardoso – CMTS/DGITS/ SECTICS /MS

Revisão

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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 Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma 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, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em

seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) 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 tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	19
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	21
Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	22
Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pela parecerista.	25
Quadro 5. Resultados dos desfechos cardiovasculares dos estudos incluídos na busca da parecerista.	29
Quadro 6. Resultados dos desfechos relacionados a fatores de risco dos estudos incluídos na busca da parecerista.	30
Quadro 7. Resultados dos desfechos de segurança dos estudos incluídos na busca da parecerista.	33
Quadro 8. Resultado das meta-análises conduzidas pela parecerista.	39
Quadro 9. Certeza geral da evidência por meio do GRADE.	47
Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pela parecerista.	48
Quadro 11. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da parecerista.	56
Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento da DM2 como terapia de adição.	62
Quadro 13. Perfil dos participantes da CP nº 88/2022 em formulário técnico-científico.	71
Quadro 14. Publicações citadas no bloco de evidências clínicas da CP nº 88/2022. ..	76
Quadro 15. Publicações citadas no bloco de avaliação econômica da CP nº 88/2022.	78
Quadro 16. Estudos anexados na CP nº 88/2022.	80
Quadro 17. Caracterização sociodemográfica dos participantes e resultado preliminar da consulta pública nº 88 - Dapagliflozina para pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, dezembro, 2022, Brasil, (n=209).	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxo para diagnóstico e rastreamento de DM2 preconizado pelo Ministério da Saúde.	15
Figura 2. Fluxograma de tratamento do diabetes melito tipo 2.	18
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	24
Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pela parecerista.	27
Figura 5. Meta-análise da diferença de HbA1c, pressão arterial sistólica e peso corporal para a comparação dapagliflozina vs. placebo apresentada pelo demandante.	35
Figura 6. Meta-análise dos desfechos de segurança hipoglicemia, infecção do trato urinário e infecção genital para a comparação dapagliflozina vs. placebo apresentada pelo demandante.	36
Figura 7. Funnel plots das meta-análises apresentadas pelo demandante.	37
Figura 8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos apresentada pelo demandante.	43
Figura 9. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática.	44
Figura 10. Risco de viés do estudo observacional incluído na revisão sistemática.	44
Figura 11. Sumário da qualidade da evidência avaliada pelo demandante.	46
Figura 12. Custos de tratamento utilizados pelo demandante.	51
Figura 13. Custos de tratamento de eventos adversos utilizados pelo demandante.	51
Figura 14. Custos de tratamento complicações micro e macrovasculares utilizados pelo demandante.	52
Figura 15. Custos de acompanhamento de complicações micro e macrovasculares adotados pelo demandante.	53
Figura 16. Resultados da análise de custo-efetividade considerando taxa de desconto de 3,5%.	54
Figura 17. Resultados da análise de custo-efetividade considerando taxa de desconto de 5%.	54
Figura 18. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para taxa de desconto de 3,5% (A) e 5% (B).	55
Figura 19. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística para taxa de desconto de 3,5% (A) e 5% (B).	55
Figura 20. Custo de tratamento com e sem adoção de dapagliflozina no cenário base.	57
Figura 21. Impacto orçamentário no cenário base.	58

Figura 22. Impacto orçamentário em cenário com taxa de difusão mais lenta.58

Figura 23. Resultados da análise de sensibilidade determinística.59

SUMÁRIO

Marco Legal	3
Avaliação de Tecnologias em Saúde	4
1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2 Diagnóstico	14
4.3 Tratamento recomendado	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1 Preço proposto para incorporação	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	22
6.2 Busca e seleção de estudos realizada pela parecerista	24
6.3. Detalhamento dos estudos	27
6.3.1. Síntese dos dados conduzida pelo demandante	35
6.3.2. Síntese dos resultados pela parecerista	37
6.4. Efeitos da tecnologia	40
6.4.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	40
6.5.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia	42
6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante	42
6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise da parecerista	43
6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante	44
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com a parecerista	46
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	48
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	48
7.1 Avaliação econômica	48
7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica	48
7.1.2 Resultados da avaliação econômica - demandante	53
7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica - demandante	54
7.2 Impacto orçamentário	56
7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário	56
7.2.2 Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade - demandante	
57	
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	59
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	61
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	67
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	69

13. CONTRIBUIÇÕES DE CONSULTA PÚBLICA.....	69
13.1 Contribuições técnico-científicas	70
13.1.1 Perfil dos participantes.....	71
13.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas	72
13.2 Contribuições de experiência e opinião	85
13.2.1. Perfil dos participantes	85
13.2.2. Contribuições sobre experiência e recomendação preliminar	86
13.2.3. Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec	87
13.2.4. Experiência com a tecnologia em avaliação	90
13.2.5. Experiência com outras tecnologias	91
13.3 Avaliação global das contribuições de consulta pública.....	92
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	93
15. DECISÃO	94
16. REFERÊNCIAS	95
16. MATERIAL SUPLEMENTAR.....	100

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em junho de 2022 pela AstraZeneca do Brasil LTDA sobre a eficácia, segurança, custo e impacto orçamentário da ampliação de uso da dapagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, 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 da diabetes melito tipo 2 (DM2) em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

Demandante: AstraZeneca do Brasil LTDA.

Introdução: O diabetes melito (DM) corresponde a um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia decorrente de deficiência na produção ou na ação de insulina, resistência à insulina ou ambos, sendo o DM tipo 2 (DM2), o mais frequente. Pessoas com diabetes apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), oculares, renais e neurológicas, resultando em aumento do uso de recursos e perfil de morbimortalidade desfavorável. Em 2021, a *International Diabetes Federation* estimou que 15,7 milhões de brasileiros tivessem diagnóstico de DM2. O controle bem sucedido do DM2 envolve uma série de desafios, incluindo o uso concomitante de medicamentos que afetam o processo de homeostase da glicose e a resposta à terapia antidiabética, além de potencialmente aumentar o risco de eventos adversos relacionados ao uso desses medicamentos. O PCDT do DM2 preconiza que o tratamento medicamentoso se inicie com metformina. Caso o controle glicêmico não seja atingido com a dose máxima tolerada, deve-se intensificar o tratamento com a introdução de uma sulfonilureia. Para pacientes com idade maior ou igual a 65 anos, com DCV estabelecida e que não atingiram controle glicêmico com terapia dupla, o PCDT recomenda intensificar o tratamento com dapagliflozina. Entretanto, para pacientes com DM2 e fatores de risco cardiovasculares ou DCV estabelecida, não há outra opção de tratamento medicamentoso oral, de modo que o PCDT recomenda a introdução de insulina.

Pergunta: Dapagliflozina é eficaz e segura no tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2 que não apresentam controle adequado da glicemia apesar do uso de metformina + sulfonilureia quando comparado às opções orais atualmente disponíveis no SUS e placebo?

Evidências clínicas: Para a seleção da evidência clínica, foi conduzida uma revisão sistemática nas bases Medline via PubMed e Embase para identificar ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais e revisões sistemáticas que avaliassem dapagliflozina para o tratamento de DM2 em indivíduos com DCV estabelecida ou fatores de risco cardiovasculares. Um total de sete estudos atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo seis ECR que compararam dapagliflozina + cuidado padrão vs. placebo + cuidado padrão e uma coorte retrospectiva que comparou a intensificação com dapagliflozina vs. outros antidiabéticos. No que diz respeito aos desfechos de eficácia, observou-se que dapagliflozina foi superior em redução de hemoglobina glicada (DM: -0,52; IC 95%: -0,58 a -0,45), pressão arterial sistólica (DM: -2,72; IC 95%: -3,01 a -2,43) e peso corporal (DM: -1,53; IC 95%: -2,05 a -1,02), reportadas em ECR. Observou-se redução de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular tanto em ECR (HR = 0,83, IC 95%: 0,73 a 0,95) como no estudo observacional (HR=0,90, IC 95%: 0,70 a 1,03). Não foram observadas diferenças entre os grupos para os desfechos de eventos cardiovasculares maiores. Mortalidade por todas as causas foi semelhante o ECR, mas houve diferença significativa entre os grupos no estudo observacional favorecendo dapagliflozina em detrimento de outros antidiabéticos (HR=0,63; IC 95%: 0,54-0,74). O grupo dapagliflozina apresentou risco aumentado para apresentar infecções genitais (RR: 5,79; IC 95%: 3,82 a 8,77) e descontinuar tratamento por eventos adversos; e menor risco de eventos adversos graves (RR: 0,94, IC 95%: 0,91 a 0,98) comparado ao placebo. Para os demais desfechos, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. A qualidade

da evidência, avaliada pela metodologia GRADE foi moderada a alta para desfechos de eficácia e baixa a moderada para desfechos de segurança na comparação dapagliflozina vs. placebo. Para dapagliflozina vs. outros antidiabéticos, a qualidade da evidência foi moderada tanto para os desfechos de eficácia quanto para os de segurança.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo efetividade comparando a adição de dapagliflozina ao esquema atual otimizado de tratamento à não adição do medicamento por meio de modelo de microssimulação. O modelo teve horizonte temporal de 40 anos, com ciclos de seis meses. Foram considerados custos de aquisição de medicamento, de acompanhamento, de tratamento, complicações e eventos adversos. Como desfechos clínicos, foram consideradas alterações de hemoglobina glicada, pressão arterial, redução de peso e alteração da função renal, bem como a ocorrência de eventos cardiovasculares e eventos adversos. Neste modelo, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 4.674,15/ ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho a uma taxa de desconto de 3,5% e de R\$ 17.818,38/QALY ganho a uma taxa de desconto de 5%. Na análise de sensibilidade, a dapagliflozina teve probabilidade de ser custo-efetiva em 93,3% e 78,10% das simulações com taxas de desconto de, respectivamente, 3,5% e 5%. Já na análise de sensibilidade determinística, os principais parâmetros que influenciaram no modelo foram idade (taxa de desconto de 3,5%), taxa de desconto e custo de eventos (taxa de desconto de 3,5% e 5%).

Análise de impacto orçamentário: A população elegível da AIO apresentada pelo demandante foi estimada com base na demanda epidemiológica (em média 342.085 usuários/ano). Além dos custos de aquisição do tratamento, foram incluídos custos de complicações do DM2 e de eventos adversos relacionados ao tratamento. Considerando a taxa de difusão do caso base (40% a 90%), o impacto orçamentário incremental em cinco anos da incorporação de dapagliflozina (adicional ao tratamento padrão) foi de R\$ 462.160.721,79. No cenário alternativo, e que se considerou uma taxa de difusão lenta, de 20% a 70%, o impacto incremental em cinco anos foi de cerca de 334,4 milhões de reais.

Experiências internacionais: As agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e *Hauté Autorité de Santé* (HAS) recomendaram o uso de dapagliflozina em terapia dupla com metformina para pacientes que não atingiram controle glicêmico utilizando esta associada a dieta e exercícios físicos; INFARMED, NICE, PBAC, SMC e HAS recomendaram o uso de dapagliflozina em terapia tripla associada a metformina + sulfonilureia para pacientes que não apresentaram controle glicêmico com essa combinação; CADTH, NICE e SMC recomendaram o uso de dapagliflozina em associação com insulina em terapia dupla ou tripla; NICE recomendou dapagliflozina em monoterapia para indivíduos que não toleram metformina ou apresentem contraindicações a ela e quando dieta e atividade física não são suficientes para controle glicêmico.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas oito tecnologias potenciais para tratamento de diabetes tipo 2 a serem utilizadas como terapia de adição: 2 inibidores de dipeptidil peptidase IV (alogliptina e evogliptina); 3 inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (bexagliflozin, ertugliflozina, sotagliflozina); 1 associação de agonista do receptor de insulina e agonista de peptídeo 1 semelhante ao glucagon (NN-1535 - icosema); 1 agonista do receptor de insulina (ORMD-0801 – insulina oral); 1 co-agonista de polipeptídeo inibidor gástrico e de peptídeo 1 semelhante ao glucagon GLP-1 (tirzepatide). A alogliptina possui registro na Anvisa, EMA e FDA; a ertugliflozina e a tirzepatide na EMA e FDA; e a evogliptina na Anvisa. As demais tecnologias encontram-se em desenvolvimento com estudos de fase III.

Considerações finais: A evidência disponível é proveniente de seis ECR e um estudo observacional e sugere que dapagliflozina combinada a tratamento padrão seja superior ao tratamento padrão isolado para melhoras em fatores de risco cardiovasculares, promovendo redução significativa de hemoglobina glicada (qualidade moderada), redução de peso corporal (qualidade moderada) e redução de pressão arterial sistólica (qualidade alta), além de resultar em redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (qualidade alta em ECR e moderada em estudo observacional). Não foram observadas diferenças entre os grupos no que diz respeito a redução de eventos cardiovasculares maiores ou mortalidade por todas as causas (qualidade moderada). Quanto aos desfechos de segurança, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à frequência de hipoglicemia (qualidade baixa), hipoglicemia grave (qualidade alta em ECR e moderada em estudo observacional) ou infecção do trato urinário (qualidade baixa). Entretanto, maior proporção de pacientes que utilizaram dapagliflozina apresentaram infecção genital (qualidade baixa) e descontinuaram tratamento por eventos adversos (qualidade moderada). Por sua vez, no grupo placebo a frequência de eventos adversos graves foi superior em relação ao grupo dapagliflozina (qualidade moderada). Na análise econômica, observou-se que dapagliflozina comparada ao placebo resultaria em RCEI de R\$ 4.674,15/ QALY ganho, e o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de 334,4 milhões.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 30/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 13/07/2022 a 24/07/2022 e 16 pessoas se inscreveram. A participante indicou que tem hipotireoidismo, dislipidemia, hipertensão e DM2. Iniciou o tratamento da DM2 com metformina, mas apresentava intolerância gástrica. Em abril de 2020 começou a fazer uso da dapagliflozina e observou que teve significativa redução da pressão arterial, possibilitando a diminuição do uso de outros medicamentos, como a losartana. Também relatou que após o uso da dapagliflozina, teve redução de peso e de dores e considera que sua qualidade de vida aumentou depois que passou a usar o medicamento. Além disso, a paciente também indicou não ter efeitos adversos, como infecções genitais e hipoglicemia, com o uso da dapagliflozina.

Recomendação preliminar da Conitec: Durante a deliberação foram discutidos aspectos referentes ao comparador utilizado, em que foi questionada possível resultados quando comparado comparação com insulina, embora não haja estudos avaliando essa comparação para a população de interesse; eficácia da dapagliflozina para além do controle glicêmico; e a escolha do desfecho de saúde utilizado na análise de custo-efetividade. Após votação, por maioria simples, o Plenário decidiu encaminhar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar favorável a incorporação da dapagliflozina para o tratamento de DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

Consulta pública: A consulta pública de nº 088 ficou disponível no período de 06/12/2022 a 26/12/2022. Foram recebidas 570 contribuições, sendo 361 pelo formulário para contribuições técnico-científicas. Foram feitos comentários a respeito da eficácia/ efetividade da dapagliflozina para a população para o qual o uso está sendo solicitados. De modo geral, comentou-se que os benefícios reportados nos estudos são observados também na prática clínica. Outro ponto bastante comentado foi a respeito da potencial economia de recursos com a redução de internações e do tratamento de complicações do DM2 decorrentes de um controle inadequado da doença. Diferentes contribuições também comentaram o alto custo do medicamento, tornando o tratamento inviável para pacientes de baixa renda. Diferentes sociedades médicas e associações de coletivos de pacientes se posicionaram a favor da ampliação de uso. Não foram enviadas evidências adicionais que pudessem ser incorporadas ao relatório, mas o demandante apresentou esclarecimentos aos questionamentos feitos durante a

apreciação inicial. Em nova AIO excluindo pacientes com DRC ou IC com fração de ejeção reduzida, o impacto em cinco anos seria de cerca de + R\$ 301,6 milhões. Por fim, foram recebidas 209 contribuições pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde, organização da sociedade civil e pessoas interessadas. Todas as contribuições recebidas foram analisadas com utilização de análise de conteúdo temática. Análises descritivas foram realizadas com os dados quantitativos. Das 209 contribuições, 207 (99%) concordaram com a recomendação inicial da Conitec se posicionando a favor da incorporação da dapagliflozina no SUS; um paciente discordou da recomendação (0,5%) e outro (0,5%) não tem opinião formada sobre o tema. Os argumentos trazidos pelos participantes foram organizados nas categorias temáticas: efetividade do medicamento no controle da glicemia; proteção cardíaca; proteção renal; diminuição de internações hospitalares; alto custo do medicamento; barreira de acesso por conta do limite etário de 65 anos; qualidade de vida e necessidade de mais opções terapêuticas. A paciente que se posicionou contrária à recomendação preliminar da Conitec alegou necessidade de mais pesquisas sobre as contraindicações do medicamento. Os participantes relataram como efeitos positivos da dapagliflozina o controle da glicemia; melhora/prevenção de complicações da função renal e cardíaca; redução do peso corporal; redução da internação em função da insuficiência cardíaca e melhor adesão ao tratamento por ser um medicamento de fácil administração. Os participantes relataram nenhum ou poucos efeitos colaterais associados ao medicamento.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, os membros presentes do Comitê de Medicamentos na 116ª Reunião Ordinária, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da dapagliflozina para o tratamento de DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco cardiovascular ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 799/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a dapagliflozina para o tratamento de diabetes melito tipo 2 (DM2) em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, publicada no Diário Oficial da União nº 09, seção 1, página 65, em 5 de abril de 2023.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença¹

O diabetes melito (DM) corresponde a um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia decorrente de deficiência na produção ou ação de insulina, resistência à insulina ou ambos. O DM é uma doença de origem multifatorial, estando associada a fatores como excesso de peso, sedentarismo, tabagismo, hábitos alimentares inadequados, predisposição genética e idade avançada (1,2).

A maioria dos casos de diabetes melito se enquadram em dois tipos: diabetes melito tipo 1 (DM1), que ocorre por deficiência absoluta de insulina (1); e diabetes melito tipo 2 (DM2), que corresponde a 90% – 95% dos casos (1,2), cuja causa envolve resistência à insulina associada a um mecanismo inadequado de secreção de insulina compensatório (1).

A fase inicial se caracteriza-se por hiperglicemia, originada principalmente pela redução da sensibilidade à ação da insulina em tecidos como fígado, músculo esquelético e tecido adiposo. Consequentemente, há resposta compensatória do pâncreas, que resulta em hiperinsulinemia (3). Com a evolução da doença, a hiperglicemia e hiperinsulinemia mantidas resultam em exaustão e declínio progressivo na função das células β pancreáticas, dando origem à deficiência de parcial ou total de insulina, características da doença avançada (3). A hiperinsulinemia e a hiperglicemia crônicas, contribuem para a inflamação e *stress* oxidativo associados ao desenvolvimento das complicações da doença como aterosclerose, insuficiência cardíaca (IC), doença renal, entre outras (3–5).

Epidemiologia

De acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF), a prevalência global estimada de DM2 em adultos em 2021 foi de 511 milhões de indivíduos, correspondendo a 9,5% da população nesta faixa etária (6).

No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 indicaram prevalência de diabetes autorreferida de 8,3% em pessoas entre 40 e 64 anos e 19,8% em pessoas com mais de 65 anos (7). Já uma estimativa do estudo ELSA Brasil estimou que a proporção de pessoas com diabetes não diagnosticada é de 50,2% entre mulheres e 51,5% entre homens (8). Mais recentemente, a IDF estimou que 15,7 milhões de

¹ Os elementos trazidos nesta seção foram extraídos parcialmente do relatório submetido pelo demandante e foram consideradas adequadas. Adaptações e complementações foram feitas para maior objetividade.

peças tivessem o diagnóstico de DM2 em 2021, com projeção de atingir 23,2 milhões em 2045 (6).

Segundo estimativas da IDF, no ano de 2017 ocorreram aproximadamente quatro milhões de mortes relacionadas ao DM em pessoas com idades entre 20 e 79, representando 10,7% da mortalidade global por todas as causas de pessoas nessa faixa etária (9). No ano de 2021, a mortalidade relacionada ao DM atingiu 6,7 milhões de indivíduos entre 20-79 anos (6).

No Brasil, estimou-se que 9,1% das mortes em 2013 foram atribuíveis ao diabetes, proporção maior em homens (10,5%) do que em mulheres (7,2%) (8). Quando considerada a estimativa de pessoas com diabetes, porém sem diagnóstico estabelecido, a proporção de mortes atribuíveis à doença aumentou para 15,1% em mulheres e 13,7% em homens (8).

Complicações relacionadas ao DM2

Os fatores relacionados ao desenvolvimento das complicações do DM2 são diversos, dos quais cabe destacar a dificuldade do controle da glicemia e controle das comorbidades consideradas fatores de risco adicionais neste contexto. Adicionalmente, mesmo em pacientes com controle adequado da glicemia e mudança de estilo de vida, ainda se observa risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou renais (3,10).

O diagnóstico de DM2 está associado em até o dobro do risco do desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) *versus* aqueles sem a doença. Estima-se que mais de 60% dos pacientes com DM2 desenvolvam complicações macrovasculares que, muitas vezes, estão presentes desde o diagnóstico do DM2 (11). Comparados à população geral, tais indivíduos em geral desenvolvem DCV 14,6 anos antes (4). Além disso, ter DM2 associado a comorbidades cardiovasculares resulta em maior risco de mortalidade geral e por causas cardiovasculares (4,9,12–15).

No Brasil, um estudo com representatividade nacional avaliou as principais complicações autorreferidas por pacientes com diabetes no Brasil, e as complicações renais e cardiovasculares (infarto ou acidente vascular cerebral - AVC) foram reportadas em 12,3% e 7,6%, respectivamente (16). Quando avaliadas as hospitalizações nos pacientes com DM2, as complicações cardiovasculares correspondem à principal causa, sendo responsáveis por aproximadamente 48% das hospitalizações em pacientes com diabetes no Brasil, representando também o maior custo associado (17).

Quanto à complicação renal, cerca de 75% dos pacientes com diabetes desenvolverão doença renal durante a vida (4,12). Em uma análise de dados do período 2007 a 2012 do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), a prevalência de doença renal crônica (DRC) estágios 3-4 em pacientes com DM2 foi de 20% (18). No Brasil, segundo informações do censo brasileiro de diálise, o diabetes é a segunda principal causa de diálise (31%) (19).

Embora o controle glicêmico isolado não seja capaz de impedir a ocorrência de complicações, a falha no controle do nível de HbA1c está associada a um risco aumentado de complicações relacionadas ao DM2, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, amputação ou morte por doença vascular periférica, doença microvascular, insuficiência cardíaca (IC) e extração de catarata (20). Apesar do arsenal de medicamentos disponíveis para o controle da glicemia, a otimização do controle da glicemia continua sendo um desafio, sobretudo por requer equilibrar a necessidade de controle glicêmico com o risco de hipoglicemia (17,21,22).

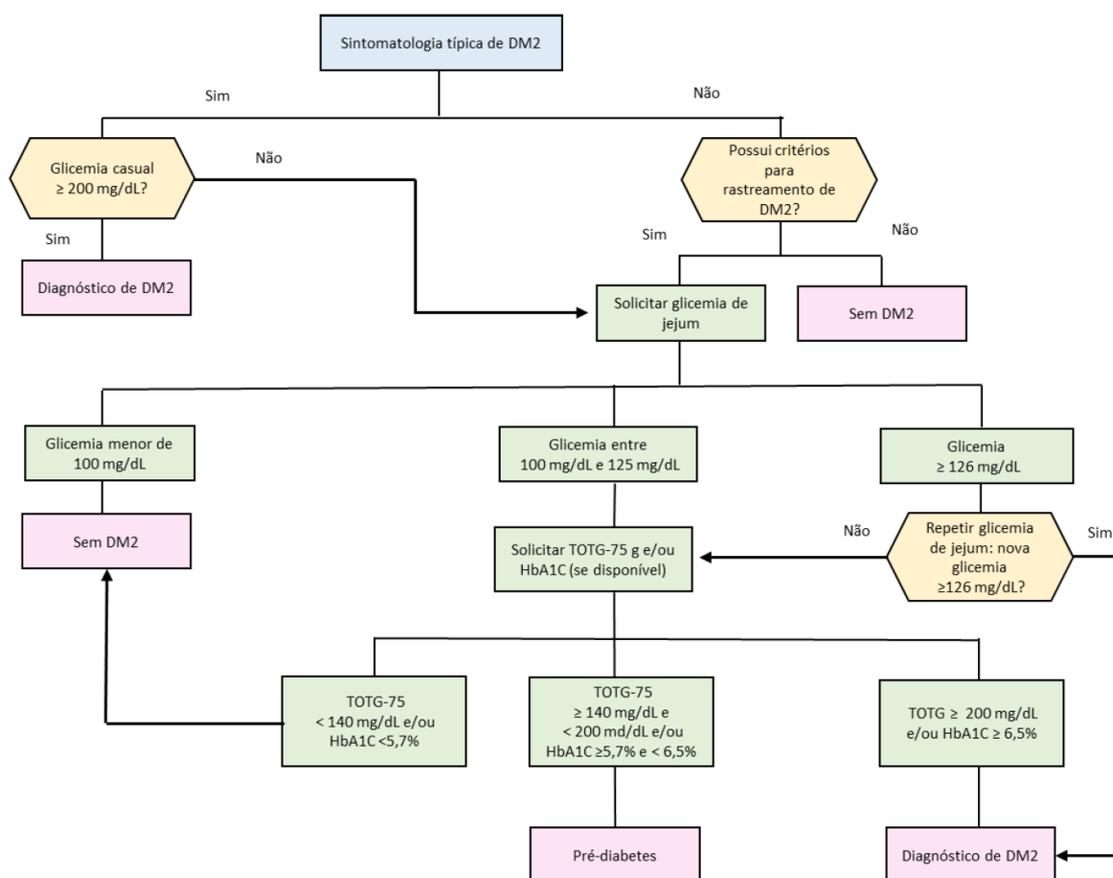
4.2 Diagnóstico

O DM2 resulta da deficiência progressiva na secreção de insulina associada a uma resistência à sua ação. Fatores de risco para DM2 incluem obesidade, antecedente familiar de diabetes (parentes de primeiro grau), dislipidemia, diabetes gestacional prévio, hipertensão arterial, idade superior a 45 anos, condições relacionadas à resistência à insulina e pré-diabetes (2).

Os sintomas clássicos do diabetes melito são polifagia, polidipsia, poliúria e perda ponderal (quatro “Ps”). Eles podem estar presentes tanto no DM1 quanto no DM2, embora no primeiro sejam mais intensos e agudos. O DM2 em geral é insidioso, de modo que os indivíduos podem permanecer assintomáticos por muitos anos. Assim, ao diagnóstico o paciente pode já apresentar complicações típicas da doença, que incluem doença renal crônica, neuropatia, retinopatia, catarata, doença aterosclerótica e infecções de repetição (2).

O diagnóstico de pré-diabetes e DM é baseado na detecção de hiperglicemia, podendo ser utilizados quatro critérios: glicemia casual, glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). O rastreamento de DM é recomendado para em indivíduos assintomáticos a partir dos 45 anos ou naqueles com sobrepeso e mais um fator de risco para DM2 (sedentarismo, familiar em primeiro grau com DM, mulheres com gestação prévia com feto com ≥ 4 kg ou com diagnóstico de DM

gestacional, hipertensão arterial sistêmica, colesterol HDL \leq 35 mg/dL e/ou triglicerídeos \geq 250 mg/dL, mulheres com síndrome dos ovários policísticos, outras condições clínicas associadas a resistência insulínica e história de doença cardiovascular). Se os exames estiverem normais, deve-se repetir o rastreamento a cada 3 anos. A **Figura 1** indica o fluxo para diagnóstico e rastreamento de DM2 preconizado pelo Ministério da Saúde (2).



Fonte: adaptado do Caderno de Atenção Básica, 2013¹⁶.

Figura 1. Fluxo para diagnóstico e rastreamento de DM2 preconizado pelo Ministério da Saúde.

Fonte: Brasil, 2020 (2).

4.3 Tratamento recomendado

O controle bem sucedido do DM2 envolve uma série de desafios, incluindo o uso concomitante de medicamentos que afetam o processo de homeostase da glicose e a resposta à terapia antidiabética, além de potencialmente aumentar o risco de eventos adversos relacionados ao uso desses medicamentos (23–26).

O PCDT do Diabetes Mellito tipo 2 preconiza adoção medidas não medicamentosas e medicamentosas para o gerenciamento da doença, que deve ser conduzido por equipe multiprofissional. Na primeira categoria, o PCDT recomenda melhoria do estilo de vida como reorganização dos hábitos alimentares, cessação do tabagismo, redução da ingestão de bebidas alcoólicas, redução de peso, prática de atividade física e redução do stress. No que diz respeito ao tratamento medicamentoso, o PCDT recomenda que seu início seja precoce para melhores resultados no controle glicêmico e redução das complicações a longo prazo (2).

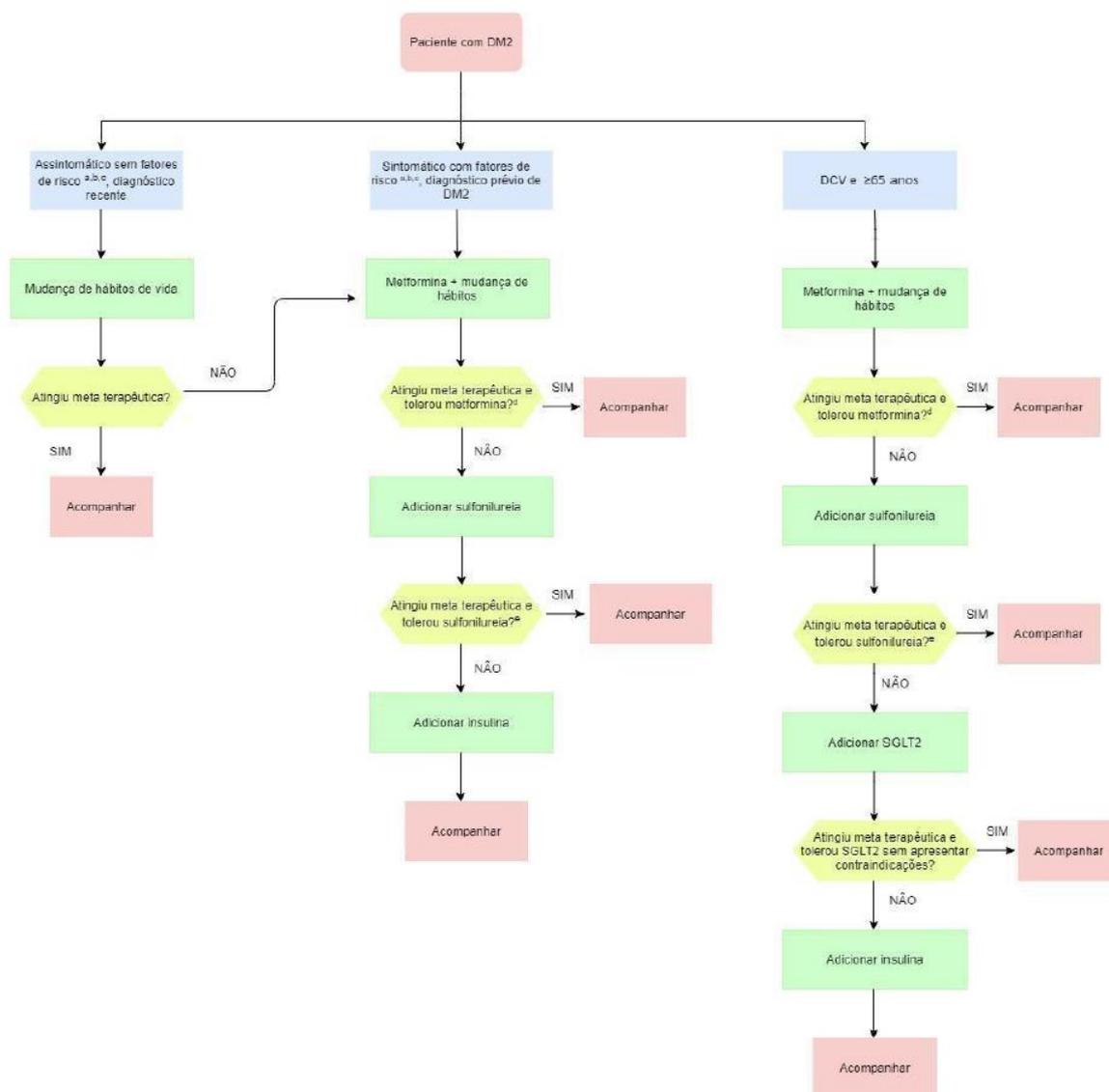
O acompanhamento do tratamento deve ser feito por meio da dosagem de HbA1c, tendo como meta medida $\leq 7\%$. Entretanto, as metas terapêuticas podem ser flexibilizadas de acordo com a idade/expectativa de vida e a presença de complicações com ou sem comorbidades associadas (HbA1c 7,5% a 8,0%) (2).

Para indivíduos com diagnóstico recente, pré-diabete e baixo risco de eventos cardiovasculares, pode-se considerar iniciar o tratamento somente com mudanças no estilo de vida com reavaliação em três meses. Caso não haja controle adequado, recomenda-se o início do tratamento com metformina em monoterapia. Caso os objetivos terapêuticos não sejam atingidos, outros medicamentos podem ser associados, conforme **Figura 2** (2).

Ressalta-se que em 2020 a dapagliflozina foi avaliada pela Conitec, tendo sido recomendada sua incorporação para o tratamento de DM2 (27), de modo que o PCDT preconiza seu uso para indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida (infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%) que não atingiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia (2).

No que diz respeito ao tratamento recomendado em outras diretrizes nacionais e internacionais, há consenso que a metformina deve ser usada como terapia inicial e outros medicamentos sejam associados dentro de 3 meses de tratamento se a meta glicêmica não for atingida para gerenciar o risco de complicações (1,28–31). O critério prioritário para seleção da medicação a ser adicionada ao tratamento inicial com metformina deve ser baseada nas características clínicas do paciente, incluindo a presença de DCV estabelecida e outras comorbidades, como IC e DRC, além de eficácia, perfil de tolerabilidade e segurança (particularmente hipoglicemia e ganho de peso), preferências do paciente e custo (28,31).

As diretrizes da *American Diabetes Association (ADA)* e *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* de 2018 e da *American Association Of Clinical Endocrinologists* e *American College Of Endocrinology* de 2020 e a publicação da ADA de 2022 recomendam a utilização de um inibidor de co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2) ou agonista de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) para o tratamento de indivíduos com DM2 e alto risco cardiovascular, alto risco de DRC ou DCV estabelecida (1,28,31). A diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes refere que em pacientes com DM2 sem DCV ou doença renal estabelecida, o uso de inibidores de SGLT2 deve ser considerado para prevenção de complicações. Essa mesma instituição recomenda ainda o uso dessa classe de medicamentos para pacientes com DM2 com DCV, IC com fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$) ou DRC com TFG 30-60 mL/min/1,73 m² ou albuminúria > 200 mg/g (30).



^a Fatores de risco: sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²*), sedentarismo, familiar em primeiro grau com DM, mulheres com gestação prévia com feto com ≥ 4 kg ou com diagnóstico de DM gestacional, hipertensão arterial sistêmica ($\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo), colesterol HDL ≤ 35 mg/dL e/ou triglicédeos ≥ 250 mg/dL, mulheres com síndrome dos ovários policísticos, outras condições clínicas associadas a resistência insulínica, história de doença cardiovascular. ^b DCV: Como doença cardiovascular estabelecida, entende-se: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%. ^c Caso paciente possua glicemia > 300 mg/dL, iniciar insulina. ^d Caso paciente não seja tolerante, substituir metformina por sulfonilureia. ^e Caso paciente não seja tolerante, substituir sulfonilureia por insulina. Metas terapêuticas: HbA1c $< 7,5\%$; pacientes com HbA1c $> 10\%$ ou glicemia jejum ≥ 300 , sintomas de hiperglicemia aguda (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares devem iniciar insulino-terapia.

Figura 2. Fluxograma de tratamento do diabetes melito tipo 2.

Fonte: BRASIL, 2020 (2).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) que melhora o controle glicêmico em pacientes

com diabetes melito e promove benefícios cardiovasculares. 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. Esses efeitos resultam em 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 (32).

O SGLT2 é expresso seletivamente nos rins. A dapagliflozina não inibe outros transportadores importantes de glicose no que diz respeito ao transporte de glicose para os tecidos periféricos e é maior que 1400 vezes mais seletivo para SGLT2 *versus* SGLT1, o principal transportador no intestino para absorção de glicose (32).

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 registro* do	AstraZeneca do Brasil LTDA
Fabricante	AstraZeneca Pharmaceuticals LP – Mount Vernon, Indiana – Estados Unidos
Indicação aprovada Anvisa na	<p>Diabete melitos tipo 2</p> <p><u>Monoterapia:</u> Dapagliflozina é indicada como adjuvante à dieta e exercícios para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes melito tipo 2.</p> <p><u>Combinação:</u> Dapagliflozina é indicada em pacientes com diabetes melito tipo 2, para melhora do controle glicêmico, em combinação com metformina; uma tiazolidinediona; uma sulfonilureia; um inibidor da DPP4 (com ou sem metformina); metformina e uma sulfonilureia, ou insulina (isolada ou com até duas medicações antidiabéticas orais), quando a terapia existente juntamente com dieta e exercícios não proporciona controle glicêmico adequado.</p> <p><u>Combinação inicial:</u> Dapagliflozina é indicada como terapia de combinação inicial com metformina, como adjuvante à dieta e prática de exercícios, para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes melito tipo 2, quando ambas as terapias com dapagliflozina e metformina são apropriadas.</p> <p>Dapagliflozina é indicada para prevenção de desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia em pacientes com diabetes melito tipo 2.</p> <p>Insuficiência cardíaca</p> <p>Dapagliflozina é indicada para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos.</p> <p>Doença renal crônica</p> <p>Dapagliflozina é indicada para o tratamento de doença renal crônica em pacientes adultos.</p>
Indicação proposta	Tratamento de diabetes melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

Posologia e Forma de Administração	<p>Monoterapia e terapia de combinação A dose recomendada de dapagliflozina é de 10 mg uma vez ao dia como monoterapia ou como terapia de combinação com metformina (com ou sem sulfonilureia); tiazolidinedionas; sulfonilureias; inibidores da DPP4 (com ou sem metformina); ou insulina (com ou sem terapia antidiabética oral, terapia dupla com metformina e insulina ou terapia tripla com insulina incluindo metformina ou sulfonilureias).</p> <p>Terapia de combinação inicial As doses iniciais recomendadas de dapagliflozina e metformina, quando usados como terapia de combinação inicial, são de dapagliflozina 10 mg mais metformina 500 mg uma vez ao dia. Pacientes com controle glicêmico inadequado neste esquema posológico devem ter a dose de metformina aumentada de acordo com as práticas locais aprovadas.</p>
Patente	<p>PI 0311323-0 C8, válida até 15/05/2023. Em avaliação para ajuste de prazo (submetida em 2021).</p>

Fonte: Bula Forxiga® (32).

*Outros nomes e empresas fabricantes: Dapagle (Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA), Edistride (AstraZeneca do Brasil LTDA), Juglint (EMS S/A), dapagliflozina (AstraZeneca do Brasil LTDA, EMS S/A, Germed Farmacêutica S/A, Novaquímica Farmacêutica S/A, Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA).

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade a dapagliflozina ou aos outros componentes da fórmula (32).

Cuidados e Precauções: Conforme informações extraídas da bula da dapagliflozina (32):

Uso em pacientes com insuficiência renal: Há poucos dados sobre o tratamento inicial de FORXIGA em pacientes com TFG_e < 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 (32).

Cetoacidose em pacientes com diabetes melito: Indivíduos tratados com dapagliflozina que apresentam sinais e sintomas compatíveis com cetoacidose, incluindo náuseas, vômito, dor abdominal, mal-estar e falta de ar, devem ser avaliados para cetoacidose, mesmo se os níveis de glicose no sangue estiverem abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dl). Se houver suspeita de cetoacidose, a suspensão temporária ou interrupção da dapagliflozina deve ser considerada e o paciente deve ser prontamente avaliado (32).

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. Se ocorrerem sintomas como sensibilidade, vermelhidão ou inchaço na área genital, acompanhados de febre e mal-estar, deve-se interromper imediatamente o uso do medicamento (32).

Uso com medicamentos conhecidos por causar hipoglicemia: Insulina e seus secretagogos, tais como sulfonilureias, causam hipoglicemia. Portanto, uma dose menor

de insulina ou de secretagogos de insulina pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia quando usada em combinação com dapagliflozina (32).

Gravidez: Não existem estudos adequados e bem controlados de dapagliflozina em mulheres grávidas. Quando a gravidez for detectada, dapagliflozina deve ser descontinuada (Categoria de risco C) (32).

Lactação: Não se sabe se dapagliflozina e/ou seus metabólitos são excretados no leite humano e, portanto, não deve ser utilizada em mulheres que estejam amamentando (32).

Eventos adversos: Nos ensaios clínicos da dapagliflozina infecções genitais, infecção do trato urinário, polaciúria e poliúria e dor nas costas foram eventos adversos comuns. Raramente pode ocorrer cetoacidose diabética. Erupções cutâneas e fascíte necrosante do períneo foram reportados no período pós comercialização e sua frequência não pode ser estimada (32).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Comprimidos revestidos de 10 mg em embalagens com 30 comprimidos	R\$ 66,59 por caixa	R\$ 118,80	R\$ 2,19 por comprimido R\$65,70/ caixa

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em 13/10/2022;

³ Resultado da busca por compras realizadas no período de 20 de junho de 2021 a 19 de junho de 2022, conforme SIASG, compras administrativas, via Banco de Preços em Saúde (BPS); compra realizada em 24/11/2021 pelo CONSORCIO INTER DESEN BRASIL CENTRAL no Distrito Federal. Outras compras no mesmo valor e mais recentes foram identificadas em busca.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela AstraZeneca do Brasil LTDA sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de dapagliflozina (Forxiga®), para o tratamento da DM2 com necessidade de intensificação medicamentosa para controle glicêmico em terapia com metformina e sulfonilureia, ou após intolerância a um ou ambos estes medicamentos, quando: 40-64 anos com presença de doença cardiovascular estabelecida; ou homens com DM2 acima de 55 anos ou mulheres acima de 60 anos com um ou mais fatores de risco

cardiovasculares, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Definições adotadas pelo demandante:

Doença cardiovascular: presença de ao menos um dos seguintes: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%.

Fatores de risco cardiovasculares: dislipidemia; histórico de tabagismo; ou diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com DM2 em tratamento medicamentoso e alto risco de evento CV
Intervenção (tecnologia)	Dapagliflozina 10 mg por dia adicionada a outros antidiabéticos em uso prévio*
Comparador	Placebo com manutenção de outros antidiabéticos em uso prévio*
Desfechos (Outcomes)	Morte, MACE Hospitalizações por insuficiência cardíaca Complicações de diabetes (IM, AVC, insuficiência renal aguda, progressão de insuficiência renal crônica) Controle de FRCV (média de redução de HbA1c, peso corporal e pressão arterial) Efeitos colaterais de tratamento (hipoglicemia, ITU, infecção genital, amputações, cetoacidose)
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado.

Fonte: material do demandante (dossiê página 26).

Legenda: AVC, acidente vascular cerebral; CV, cardiovascular; FRCV, fatores de risco cardiovasculares; IM, infarto do miocárdio; ITU, infecção do trato urinário; MACE, eventos adversos maiores cardiovasculares.

* Excluídos estudos cujo tratamento de uso prévio inclui apenas alternativas não disponíveis no SUS. Medicamentos disponíveis no SUS: metformina, glibenclâmida, gliclazida, insulina NPH, insulina regular.

Pergunta: Dapagliflozina é eficaz, segura e custo-efetiva na prevenção de desfechos cardiovasculares (CV) em pessoas com diabetes melito 2 (DM2)?

A população indicada nos componentes PICOT apresentada pelo demandante não incluiu a população com doença cardiovascular, embora faça parte da população para a qual a incorporação está sendo pleiteada. Intervenção, comparadores e

desfechos foram considerados adequados. Quanto ao tipo de estudo, aponta-se que poderiam ter sido considerados revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e estudos observacionais comparativos.

Os estudos foram buscados pelo demandante nas bases Medline (via Pubmed), *The Cochrane Library*, e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) em março de 2022. As estratégias de busca utilizadas pelo demandante foram pouco sensíveis e não incluíram termos sinônimos. As estratégias construídas no Medline e LILACS não incluíram vocabulário controlado (MeSH e DeCS, respectivamente), tendo sido utilizado apenas um termo livre para paciente e intervenção. Adicionalmente, foram utilizados filtros não validados para identificação de ensaios clínicos randomizados. Não há informação se outras fontes de informações foram consultadas. As estratégias de busca estão descritas no **Material Suplementar 1**.

Como critérios de inclusão, o demandante considerou ensaios clínicos randomizados (ECR) envolvendo adultos com DM2 que estivessem investigando a dapagliflozina; e que comparassem a terapia de interesse direta ou indiretamente com placebo associado à terapia padrão. Foram excluídos 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. Não fica claro a que o demandante se referiu quando mencionou ter excluído tamanho amostral.

O processo de busca e seleção nas bases de dados e em outras fontes retornou um total de 663 estudos, dos quais seis foram incluídos no parecer técnico científico (PTC). Cabe destacar que o demandante refere que 53 estudos foram lidos na íntegra e seis foram incluídos, tendo sido apresentados os motivos de exclusão de 46 estudos, de modo que um estudo não foi contabilizado ao final desse processo (53 avaliados para elegibilidade, 46 excluídos, 6 incluídos, 1 faltante). O fluxograma representativo do processo de seleção da evidência pode ser visto **Figura 3**.

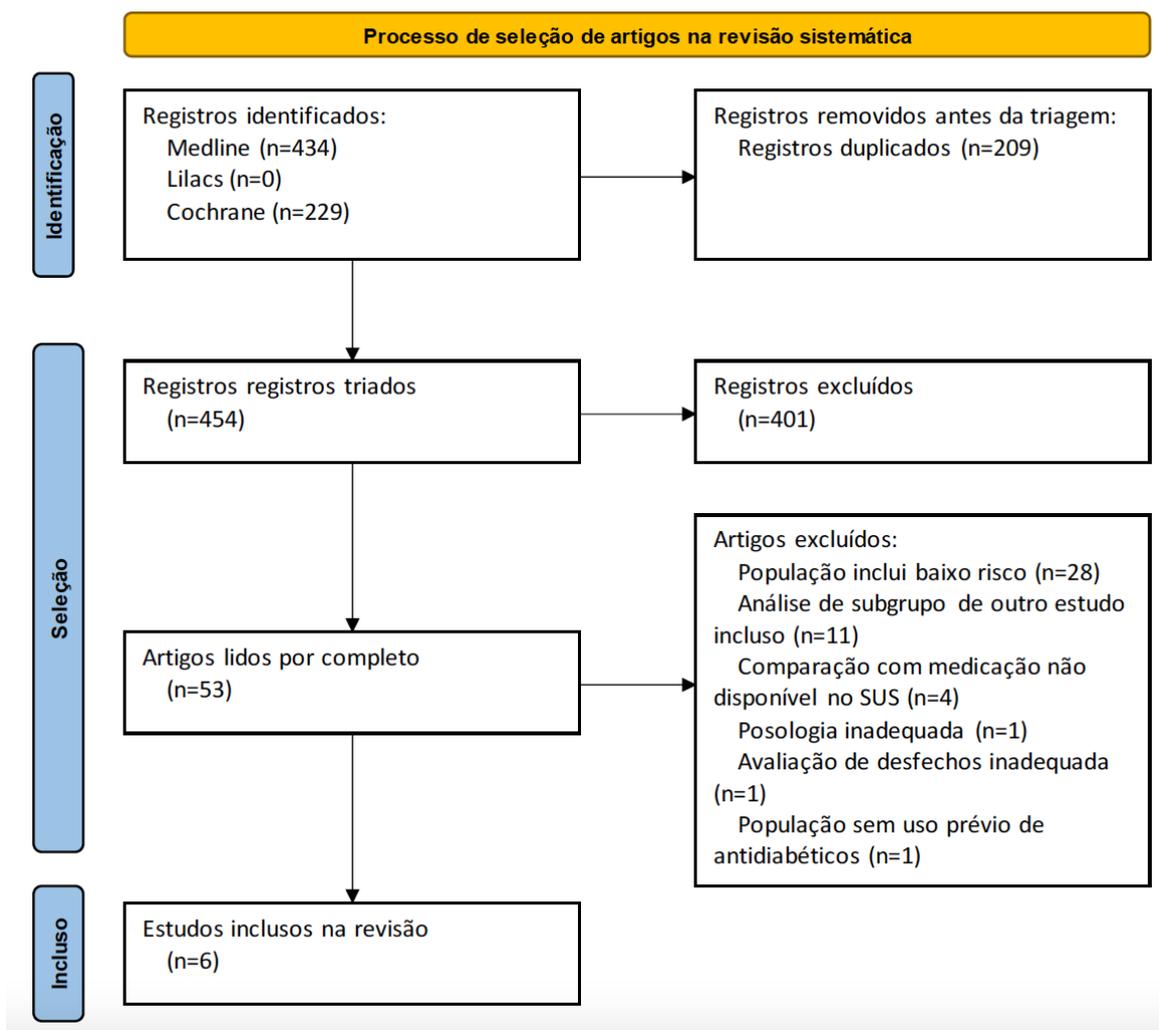


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.
Fonte: material do demandante (dossiê página 28).

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pela parecerista

Com o objetivo de atualizar a busca e verificar se algum artigo relevante não foi identificado pelo proponente, uma nova busca por artigos científicos foi conduzida pela parecerista em 26 de setembro de 2022 nas bases Medline (via Pubmed) e Embase (**Material Suplementar 2**). Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos.

Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: Dapagliflozina é eficaz e segura no tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2 que não apresentam controle adequado da glicemia apesar do uso de metformina + sulfonilureia quando comparado às opções orais atualmente disponíveis no SUS e placebo? O **Quadro 4**

mostra o acrônimo PICOS utilizado pela parecerista para definição da pergunta científica.

Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pela parecerista.

População	Pacientes com diabetes melito tipo 2 que não apresentam controle adequado da glicemia apesar do uso de metformina + sulfonilureia que apresentem fatores de risco cardiovasculares ou doença cardiovascular estabelecida.
Intervenção (tecnologia)	Dapagliflozina
Comparador	Metformina + sulfonilureia + placebo
Desfechos (Outcomes)	<p><i>Primário:</i></p> <p>Mortalidade</p> <p>Eventos cardiovasculares maiores</p> <p>Redução de HbA1c</p> <p>Descontinuação do tratamento por eventos adversos</p> <p>Eventos adversos graves</p> <p><i>Secundários:</i></p> <p>Redução de peso corporal</p> <p>Redução da pressão arterial</p> <p>Hospitalizações por insuficiência cardíaca</p> <p>Redução de complicações de DM (IAM, AVC, IRA, progressão de DRC)</p> <p>Eventos adversos relacionados ao tratamento (sobretudo infecção genital, infecção de trato urinário e hipoglicemia)</p>
Tipo de estudo (study design)	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais comparativos e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

Legenda: AVC, acidente vascular cerebral; DM, diabetes melito; DRC, doença renal crônica; HbA1c, hemoglobina glicada; IAM, infarto agudo do miocárdio, IRA, insuficiência renal aguda; SUS, Sistema Único de Saúde.

Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases Medline via Pubmed e Embase. A estratégia de busca conduzida pela parecerista incluiu o vocabulário restrito de cada base de dados e termos sinônimos referentes à população e à intervenção. Foram priorizados estudos que tivessem considerado em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento, isto é, aqueles que não conseguem controle glicêmico adequado com metformina e sulfonilureia. Na inexistência de estudos com essa população, foram considerados estudos que incluíram indivíduos com DM2 de modo geral, porém com fatores de risco cardiovasculares ou com doença cardiovascular estabelecida. Foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 3, estudos observacionais comparativos e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que avaliassem a eficácia e segurança da dapagliflozina para tratamento de DM2. Caso fossem identificadas múltiplas revisões sistemáticas, seriam consideradas as mais

completas e atuais que se adequassem aos critérios de seleção mencionados. Os estudos foram excluídos considerando-se os seguintes critérios:

- Estudos publicados em idiomas além de inglês, português e espanhol;
- Estudos sem grupo comparador;
- Estudos *in vitro*, *in silico* ou com animais;
- Ensaios clínicos randomizados fase 1 ou 2;
- Análises agrupadas (*pooled analyses*) de ensaios clínicos;
- Revisões narrativas e revisões de literatura sem descrição da metodologia;
- Resumos de congresso/conferências;
- Estudos *post hoc* reportando análises de subgrupo para populações específicas ou não planejadas e análises secundárias dos ECR (suplementos das publicações principais [quando disponíveis] foram acessados e dados de interesse para o presente relatório foram considerados);
- Publicações relativas à dapagliflozina em pacientes com IC ou DRC, uma vez que os estudos não necessariamente incluíram pacientes com DM2 e estas indicações foram avaliadas separadamente pela Conitec.
- Publicações sem revisão por pares (*preprint*).

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações recuperadas das bases de dados, leitura na íntegra e extração das informações foram realizados pela parecerista. A seguir, é mostrado o fluxograma deste processo (**Figura 4**), que incluiu, ao final, sete referências. Destas, seis eram ECR e um era uma coorte retrospectiva. Dentre as revisões sistemáticas recuperadas, não foi identificada nenhuma que atendesse simultaneamente aos critérios de seleção estabelecidos. Outros estudos observacionais específicos para dapagliflozina, em sua maioria não tinham grupo comparador ou o comparador não estava disponível no SUS. Os registros excluídos na elegibilidade (leitura na íntegra), juntamente com os seus motivos de exclusão, estão descritos no **Material Suplementar 3**.

Identificação de estudos nas bases de dados

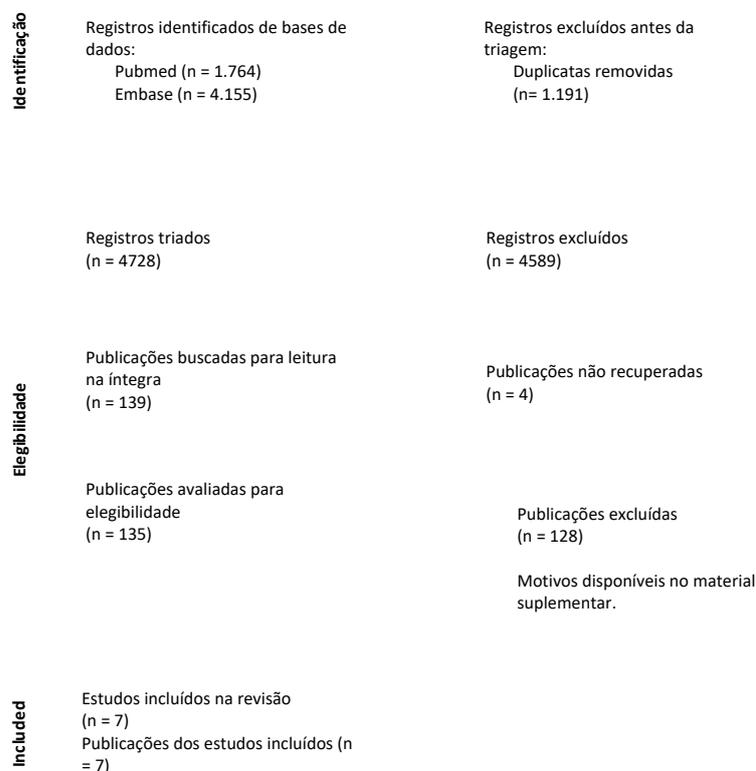


Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pela parecerista.

Comparando o quantitativo de estudos recuperados, observou-se divergência, dado que a parecerista recuperou mais estudos que o demandante, provavelmente devido à maior sensibilidade de da busca da primeira e às diferentes datas de busca. Embora a parecerista tenha considerado a inclusão de outros desenhos de estudo além dos ECR, somente um estudo observacional foi incluído adicionalmente à evidência apresentada pelo demandante. Todos os ECR incluídos pelo demandante também foram incluídos pela parecerista (**Material Suplementar 4**).

6.3. Detalhamento dos estudos

As evidências clínicas apresentadas nesta seção têm por base as sete publicações incluídas na revisão sistemática conduzida pela parecerista, provenientes de seis ECR e uma coorte retrospectiva. Toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada. Entretanto, com o intuito de validar os resultados, a

parecerista extrai dados a partir dos estudos incluídos, comparando os dados informados pelo demandante. Optou-se por apresentar os dados tabulados pela parecerista uma vez que o demandante apresentou em quadro somente os resultados para os desfechos primários avaliados em cada estudo.

Os ECR incluídos nesta revisão foram publicados entre 2014 e 2020, e avaliaram a comparação de tratamento padrão associado à dapagliflozina vs. tratamento padrão associado a placebo em pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida. Os participantes poderiam estar utilizando outros medicamentos para o controle do DM2 e de outras comorbidades, os quais foram reportados na maioria dos estudos. Os desfechos avaliados diferiram entre os estudos, embora todos eles tenham reportado resultados de redução de hemoglobina glicada, peso corporal e pressão arterial sistólica (PAS) e desfechos de segurança. A duração do estudo variou de 12 semanas a 4,2 anos.

Todos os ECR incluíram pacientes com DM2 não controlada apesar do uso de dose estável medicamentos antidiabéticos (em geral, com uma medida de HbA1c > 6,5%). Três deles consideraram somente pacientes com fatores de risco cardiovasculares (33–35), dois consideraram apenas pacientes com DCV estabelecida (26,36), e um estudo considerou somente pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovasculares ou DCV estabelecida (37). Nesses estudos, a média de idade dos participantes variou de 55,6 a 64 anos; e a duração média da doença, de 7,3 a 13,5 anos. Dentre aqueles que utilizavam antidiabéticos orais, o mais comum foi metformina.

Por fim, também foi incluído um estudo observacional comparativo que incluiu participantes com múltiplos fatores de risco cardiovasculares ou DCV estabelecida, cujas características deveriam ser semelhantes a um dos ECR incluídos nesta revisão sistemática. Nesta coorte, a média de idade dos participantes foi de cerca de 66 anos e a duração da doença não foi reportada. Foram apresentados resultados de eficácia para eventos cardiovasculares maiores, hospitalização por IC ou DCV, morte por todas as causas e episódios de hipoglicemia graves. O seguimento teve duração de 1,6 anos (38).

As características de cada estudo e da população incluída em cada um deles podem ser vistas no **Material Suplementar 5** e no **Material Suplementar 6**. Já os resultados de eficácia de cada um dos estudos relacionados a eventos cardiovasculares e a fatores de risco podem ser vistos, respectivamente, no **Quadro 5** e no **Quadro 6**; resultados de desfechos de segurança, no **Quadro 7**.

Quadro 5. Resultados dos desfechos cardiovasculares dos estudos incluídos na busca da parecerista.

Estudo	Grupo	Desfechos			
		MACE n (%)	Hospitalização por IC ou morte CV n (%)	Desfecho renal n (%)	Morte por todas as causas n (%)
Leiter et al., 2014 (26) NCT01042977	PLA	NR	NR	NR	52 semanas geral: 4 (0,8) <65 anos: 3 (1,2) ≥65 anos: 1 (0,4)
	DAPA	NR	NR	NR	52 semanas geral: 5 (1,0) <65 anos: 2 (0,8) ≥65 anos: 3 (1,3)
	PLA vs DAPA	NA	NA	NA	NR
Cefalu et al., 2015 (35) NCT01031680	PLA	NR	NR	NR	52 semanas 2 (0,4)
	DAPA	NR	NR	NR	52 semanas 7 (1,5)
	PLA vs DAPA	NA	NA	NA	p=NR
Wiviott et al., 2019 (37) DECLARE-TIMI-58 NCT01730534	PLA	geral: 803 (9,4) DCVe: 537 (15,3) MFRCV: 266 (5,2)	geral: 496 (5,8) DCVe: 325 (9,2) MFRCV: 171 (3,3)	geral: 238 (2,8)	geral: 570 (6,6)
	DAPA	geral: 756 (8,8) DCVe: 483 (13,9) MFRCV: 273 (5,3)	geral: 417 (4,9) DCVe: 272 (7,8) MFRCV: 145 (2,6)	geral: 127 (1,5)	geral: 529 (6,2)
	PLA vs DAPA HR (IC 95%); valor p	geral: 0,93 (0,84 a 1,03); p=0,17 DCVe: 0,90 (0,79 a 1,02); p=NR MFRCV: 1,01 (0,86 a 1,20); p=NR	geral: 0,83 (0,73 a 0,95); p=0,005 DCVe: 0,83 (0,71 a 0,98); p=NR MFRCV: 0,84 (0,67 a 1,04); p=NR	geral: 0,53 (0,43 a 0,66); p=NR	geral: 0,93 (0,82–1,04); p=NR
Norhammar et al., 2019 (38)	OAD	961 (4,5)	866 (4,0)	NR	878 (4,1)
	DAPA	292 (4,1)	232 (3,2)	NR	184 (2,6)
	PLA vs DAPA HR (IC 95%); valor p	0,90 (0,79 a 1,03); p=0,129	0,79 (0,69 a 0,92); p=0,002	NA	0,63 (0,54 a 0,74); p<0,001

Legenda: DAPA, dapagliflozina; DCVe, doença cardiovascular estabelecida; HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; MFRCV, múltiplos fatores de risco cardiovasculares; NA, não se aplica; NR, não reportado; OAD, outro antidiabético; PLA, placebo; vs, versus.

Quadro 6. Resultados dos desfechos relacionados a fatores de risco dos estudos incluídos na busca da parecerista.

Estudo	Grupo	Desfecho (fatores de risco)			
		Redução de HbA1c % média (IC 95%)	Redução de peso Kg média (IC 95%)	Redução de PA sistólica mmHg média (IC 95%)	Redução de PA diastólica mmHg média (IC 95%)
Leiter et al., 2014 (26) NCT01042977	PLA	24 semanas (n=471) geral: 0,1 (0,0 a 0,2) <65 anos: 0,1 (-0,1 a 0,2) ≥65 anos: 0,1 (-0,1 a 0,2) 52 semanas geral: 0,0 (-0,1 a 0,1) <65 anos: 0,1 (0,0 a 0,2) ≥65 anos: 0,0 (-0,1 a 0,1)	24 semanas geral: -0,6 (-1,0 a -0,3) <65 anos: -0,5 (-1,0 a 0,0) ≥65 anos: -0,7 (-1,2 a -0,2) 52 semanas geral: -1,1 (-1,5 a -0,7) <65 anos: -1,0 (-1,5 a -0,5) ≥65 anos: -1,2 (-1,8 a -0,7)	24 semanas geral: 0,3 (-1,1 a 1,7) <65 anos: 2,1 (0,2 a 3,9) ≥65 anos: -1,6 (-3,7 a 0,6) 52 semanas geral: -0,9 (-2,1 a 0,3) <65 anos: 0,2 (-1,4 a 1,8) ≥65 anos: -2,3 (-4,1 a -0,4)	NR
	DAPA	24 semanas (n=474) geral: -0,3 (-0,4 a -0,3) <65 anos: -0,4 (-0,5 a -0,3) ≥65 anos: -0,3 (-0,4 a -0,2) 52 semanas geral: -0,5 (-0,6 a 0,4) <65 anos: -0,5 (-0,6 a -0,4) ≥65 anos: -0,5 (-0,6 a -0,3)	24 semanas geral: -2,5 (-2,9 a -2,2) <65 anos: -2,5 (-3,0 a -2,0) ≥65 anos: -2,6 (-3,1 a -2,1) 52 semanas geral: -3,2 (-3,6 a -2,8) <65 anos: -3,1 (-3,6 a -2,5) ≥65 anos: -3,4 (-4,0 a -2,9)	24 semanas geral: -2,7 (-4,1 a -1,3) <65 anos: -2,3 (-4,2 a -0,4) ≥65 anos: -3,1 (-5,2 a -1,0) 52 semanas geral: -3,6 (-4,8 a -2,4) <65 anos: -2,6 (-4,2 a -1,1) ≥65 anos: -4,9 (-6,7 a -3,0)	NR
	PLA vs DAPA	24 semanas geral: p<0,0001 <65 anos: p<0,0001 ≥65 anos: p<0,0001 52 semanas p=NR	24 semanas geral: p<0,0001 <65 anos: p<0,0001 ≥65 anos: p<0,0001 52 semanas p=NR	24 semanas geral: p<0,0001 <65 anos: p<0,0001 ≥65 anos: p=0,20 52 semanas p=NR	NA
Cefalu et al., 2015 (39) NCT01031680	PLA	24 semanas (n=451) geral: 0,08 (0,01 a 0,16) <65 anos: 0,02 (-0,08 a 0,12) ≥65 anos: 0,16 (0,04 a 0,28) 52 semanas (n=151) geral: 0,22 (0,11 a 0,32) <65 anos: 0,21 (0,07 a 0,36) ≥65 anos: 0,21 (0,06 a 0,37)	24 semanas geral: -0,30 (-0,62 a 0,03) <65 anos: -0,11 (-0,52 a 0,31) ≥65 anos: -0,49 (-0,98 a 0,01) 52 semanas geral: -0,29 (-0,67 a 0,09) <65 anos: -0,20 (-0,72 a 0,32) ≥65 anos: -0,40 (-0,96 a 0,16)	24 semanas geral: -1,03 (-2,39 a 10,32) <65 anos: 0,05 (-1,57 a 1,66) ≥65 anos: -2,38 (-4,66 a -0,10) 52 semanas geral: -0,9 (-2,1 a 0,3) <65 anos: 0,2 (-1,4 a 1,8) ≥65 anos: -2,3 (-4,1 a -0,4)	NR

Estudo	Grupo	Desfecho (fatores de risco)			
		Redução de HbA1c % média (IC 95%)	Redução de peso Kg média (IC 95%)	Redução de PA sistólica mmHg média (IC 95%)	Redução de PA diastólica mmHg média (IC 95%)
	DAPA	24 semanas (n=448) geral: -0,38 (-0,46 a -0,30) <65 anos: -0,40 (-0,50 a -0,30) ≥65 anos: -0,37 (-0,49 a -0,25) 52 semanas (n=243) geral: -0,44 (-0,53 a -0,35) <65 anos: -0,44 (-0,56 a -0,32) ≥65 anos: -0,45 (-0,57 a -0,32)	24 semanas geral: -2,56 (-2,88 a -2,24) <65 anos: -2,40 (-2,80 a -2,00) ≥65 anos: -2,73 (-3,23 a -2,23) 52 semanas geral: -2,89 (-3,26 a -2,52) <65 anos: -2,63 (-3,13 a -2,13) ≥65 anos: -3,27 (-3,82 a -2,71)	24 semanas geral: -2,99 (-4,36 a -1,61) <65 anos: -2,40 (-2,80 a -2,00) ≥65 anos: -2,73 (-3,23 a -2,23) 52 semanas geral: -3,6 (-4,8 a -2,4) <65 anos: -2,6 (-4,2 a -1,1) ≥65 anos: -4,9 (-6,7 a -3,0)	NR
	PLA vs DAPA	24 semanas geral: -0,66 (-0,79 a -0,52); p<0,0001 <65 anos: p<0,0001 ≥65 anos: p<0,0001 52 semanas p=NR	24 semanas geral: -2,51 (-3,04 a -1,98); p<0,0001 <65 anos: p<0,0001 ≥65 anos: p=NR 52 semanas p=NR	24 semanas geral: -3,58 (-5,36 a -1,80); p<0,05 <65 anos: p<0,01 ≥65 anos: p=NR 52 semanas p=NR	NA
Weber et al., 2015a (33) NCT01137474	PLA	-0,1 (-0,2 a 0,0)	-0,3 (-0,6 a 0,1)	-7,3 (-9,1 a -5,6)	-4,8 (-5,9 a -3,7)
	DAPA	-0,6 (-0,7 a -0,4)	-1,0 (-1,3 a -0,7)	-10,4 (-12,1 a -8,7)	-5,8 (-6,9 a -4,7)
	PLA vs DAPA	-0,5 (-0,6 a -0,3); p<0,0001	-0,8 (-1,1 a -0,4); p=NR	-3,1 (-4,9 a -1,2); p=0,0010	-1,0 (-2,2 a 0,1); p=0,0843
Weber et al., 2015b (34) NCT01195662	PLA	-0,02 (-0,15 a 0,12)	-0,59 (-1,11 a -0,07)	-7,62 (-9,72 a -5,51)	5,33 (4,08 a 6,59)
	DAPA	-0,63 (-0,76 a -0,50)	-1,44 (-1,95 a -0,92)	-11,90 (-13,97 a -9,82)	6,30 (5,06 a 7,54)
	PLA vs DAPA	-0,61 (-0,76 a -0,46); p<0,0001	-0,85 (-1,39 a -0,31)	-4,28 (-6,54 a -2,02); p=0,0002	-0,97 (2,32 a 0,39); p=0,16
Wiviott et al., 2019 (37) DECLARE-TIMI-58 NCT01730534	PLA	-0,2 (NR)	-2,0 (NR)	0,0 (NR)	1,0 (NR)
	DAPA	-0,4 (NR)	-4,0 (NR)	3,0 (NR)	2,0 (NR)
	PLA vs DAPA HR (IC 95%); valor p	0,42 (0,40 a 0,45); p=NR	1,8 (1,7 a 2,0); p=NR	2,7 (2,4 a 3,0); p=NR	0,7 (0,6 a 0,9); p=NR
Zainordin et al., 2020 (36) 100-IRMI/PRI16/6/2 (007/2017)	PLA	-0,16 (1,26); p=0,448	1,76 (18,55); p=0,584	2,28 (18,17); p=0,457	2,31 (13,78); p=0,322
	DAPA	-0,83 (1,47); p=0,02	-1,05 (15,71); p=0,699	-4,83 (17,73); p=0,11	2,08 (11,17); p=0,271
	PLA vs DAPA	p=0,043	p=0,503	p=0,097	p=0,940
Norhammar et al., 2019 (38)	OAD	NR	NR	NR	NR

Estudo	Grupo	Desfecho (fatores de risco)			
		Redução de HbA1c % média (IC 95%)	Redução de peso Kg média (IC 95%)	Redução de PA sistólica mmHg média (IC 95%)	Redução de PA diastólica mmHg média (IC 95%)
	DAPA	NR	NR	NR	NR
	PLA vs DAPA	NA	NA	NA	NA

Legenda: DAPA, dapagliflozina; HbA1c, hemoglobina glicada; HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; NA, não se aplica; NR, não reportado; OAD, outro antidiabético; PA, pressão arterial; PLA, placebo; vs, versus.

Quadro 7. Resultados dos desfechos de segurança dos estudos incluídos na busca da parecerista.

Estudo	Grupo	Categoria de evento adverso												
		Eventos adversos graves n (%)	Descontinuação por eventos adversos n (%)	Episódio de hipoglicemia n (%)	Cetoacidose diabética n (%)	Amputação n (%)	Fratura n (%)	Insuficiência renal aguda n (%)	Infecção genital n (%)	Infecção de trato urinário n (%)	Câncer n (%)	Sinais de hipovolemia n (%)	Hipersensibilidade n (%)	Evento hepático n (%)
Leiter et al., 2014 (26) NCT01042977	PLA (n=483)	52 semanas geral: 89 (18,4) <65 anos: 39 (15,1) ≥65 anos: 50 (22,2)	52 semanas geral: 39 (8,1) <65 anos: 11 (4,3) ≥65 anos: 28 (12,4)	52 semanas geral: 122 (25,3) <65 anos: 51 (19,8) ≥65 anos: 37 (16,4)	NR	NR	52 semanas geral: 8 (1,7) <65 anos: 2 (0,8) ≥65 anos: 6 (2,7)	52 semanas geral: 1 (0,2) <65 anos: 0 (0) ≥65 anos: 1 (0,4)	52 semanas geral: 2 (0,4) <65 anos: 1 (0,4) ≥65 anos: 1 (0,4)	52 semanas geral: 28 (5,8) <65 anos: 14 (5,4) ≥65 anos: 14 (6,2)	52 semanas geral: 10 (2,1) <65 anos: 6 (2,3) ≥65 anos: 4 (1,8)	52 semanas 13 (2,7)	NR	52 semanas geral: 11 (2,3) <65 anos: 8 (3,1) ≥65 anos: 3 (1,3)
	DAPA (n=482)	52 semanas geral: 78 (16,2) <65 anos: 36 (14,2) ≥65 anos: 42 (18,3)	52 semanas geral: 45 (9,3) <65 anos: 12 (4,7) ≥65 anos: 33 (14,4)	52 semanas geral: 136 (28,2) <65 anos: 76 (30,0) ≥65 anos: 48 (21,0)	NR	NR	52 semanas geral: 5 (1,0) <65 anos: 4 (1,6) ≥65 anos: 1 (0,4)	52 semanas geral: 0 (0) <65 anos: 0 (0) ≥65 anos: 0 (0)	52 semanas geral: 36 (7,5) <65 anos: 26 (10,3) ≥65 anos: 10 (4,4)	52 semanas geral: 53 (11,0) <65 anos: 32 (12,6) ≥65 anos: 21 (9,2)	52 semanas geral: 5 (1,0) <65 anos: 2 (0,8) ≥65 anos: 3 (1,3)	52 semanas 7 (1,5)	NR	52 semanas geral: 2 (0,4) <65 anos: 1 (0,4) ≥65 anos: 1 (0,4)
	PLA vs DAPA	NR	NR	NR	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cefalu et al., 2015 (39) NCT01031680	PLA (n=462)	52 semanas geral: 58 (12,6)	52 semanas geral: 39 (8,4)	52 semanas geral: 121 (26,2)	NR	NR	NR	52 semanas geral: 0 (0)	52 semanas geral: 4 (0,9)	52 semanas geral: 27 (5,8)	52 semanas geral: 2 (0,4)	52 semanas geral: 2 (0,4)	NR	52 semanas geral: 9 (1,9)
	DAPA (n=460)	52 semanas geral: 62 (13,5)	52 semanas geral: 58 (12,6)	52 semanas geral: 116 (25,2)	NR	NR	NR	52 semanas geral: 3 (0,7)	52 semanas geral: 28 (6,1)	52 semanas geral: 27 (5,9)	52 semanas geral: 12 (2,6)	52 semanas geral: 13 (2,8)	NR	52 semanas geral: 9 (2,0)
	PLA vs DAPA	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NA	NR
Weber et al., 2015a (33) NCT01137474	PLA (n=311)	4 (1,3)	4 (1,3)	4 (1,3)	NR	NR	NR	NR	5 (1,6)	3 (1,0)	NR	2 (0,6)	NR	NR
	DAPA (n=302)	2 (0,7)	3 (1,0)	10 (3,3)	NR	NR	NR	NR	6 (2,0)	9 (3,0)	NR	2 (0,7)	NR	NR
	PLA vs DAPA	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	NR	NR	NA	NR	NA	NA
	PLA (n=224)	2 (1%)	4 (2%)	6 (3%)	NR	NR	NR	1 (<1%)	4 (2%)	2 (1%)	NR	0 (0)	NR	NR

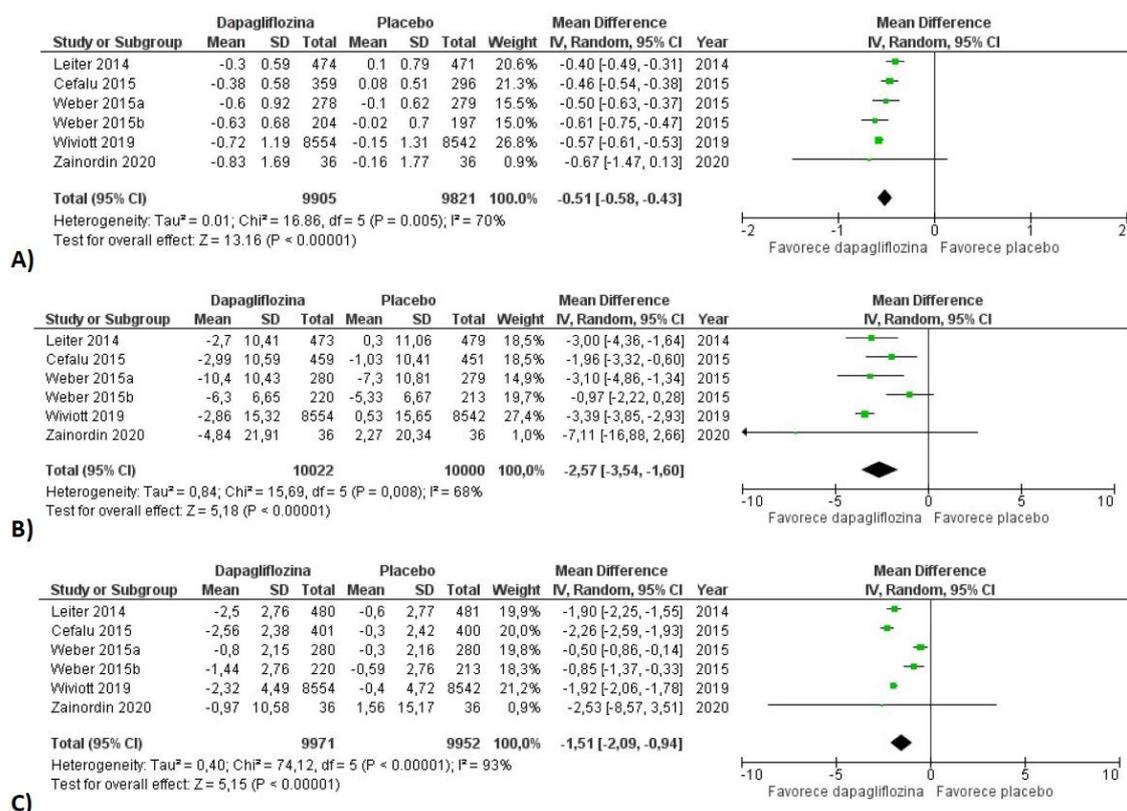
Estudo	Grupo	Categoria de evento adverso												
		Eventos adversos graves n (%)	Descontinuação por eventos adversos n (%)	Episódio de hipoglicemia n (%)	Cetoacidose diabética n (%)	Amputação n (%)	Fratura n (%)	Insuficiência renal aguda n (%)	Infecção genital n (%)	Infecção de trato urinário n (%)	Câncer n (%)	Sinais de hipovolemia n (%)	Hipersensibilidade n (%)	Evento hepático n (%)
Weber et al., 2015b (34) NCT01195662	DAPA (n=225)	6 (3%)	1 (<1%)	13 (6%)	NR	NR	NR	3 (1%)	6 (3%)	4 (2%)	NR	1 (<1%)	NR	NR
	PLA vs DAPA	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NR	NR	NR	NA	NR	NA	NA
Wiviott et al., 2019 (37) DECLARE-TIMI-58 NCT01730534	PLA N=(8569)	3100 (36,2)	592 (6,9)	Geral: 61 (0,7) Grave: 83 (1,0)	12 (0,1)	113 (1,3)	440 (5,1)	175 (2,0)	9 (0,1)	133 (1,6)	486 (5,7)	207 (2,4)	36 (0,4)	87 (1,0)
	DAPA N=(8574)	2925 (34,1)	693 (8,1)	Geral: 73 (0,9) Grave: 58 (0,7)	27 (0,3)	124 (1,4)	457 (5,3)	125 (1,5)	76 (0,9)	127 (1,5)	481 (5,6)	213 (2,5)	32 (0,4)	82 (1,0)
	PLA vs DAPA HR (IC 95%); valor p	0,91 (0,87 a 0,96); p<0,001	1,15 (1,03 a 1,28); p=0,01	0,68 (0,49 a 0,95); p=0,02	2,18 (1,10 a 4,30); p=0,02	1,09 (0,84 a 1,40); p=0,53	1,04 (0,91 a 1,18); p=0,59	0,69 (0,55 a 0,87); p=0,002	8,36 (4,19 a 16,68); p<0,001	0,93 (0,73 a 1,18); p=0,54	0,99 (0,87 a 1,12); p=0,83	1,00 (0,83 a 1,21); p=0,99	0,87 (0,54 a 1,40); p=0,57	0,92 (0,68 a 1,25); p=0,60
Zainordin et al., 2020 (36) 100-IRMI/PRI16/6/2 (007/2017)	PLA (n=36)	NR	NR	9 (21,9)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	DAPA (n=36)	NR	NR	1 (2,5)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	PLA vs DAPA	NA	NA	p=0,015	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Norhammar et al., 2019 (38)	PLA (n=7102)	NR	NR	Grave: 681 (3,2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	DAPA (n=21306)	NR	NR	Grave: 209 (2,9)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	OAD vs DAPA HR (IC 95%); valor p	NA	NA	0,91 (0,78 a 1,06); p=0,243	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Legenda: DAPA, dapagliflozina; HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; NA, não se aplica; NR, não reportado; OAD, outro antidiabético; PLA, placebo; vs, versus.

6.3.1. Síntese dos dados conduzida pelo demandante

Além de apresentar os dados por estudo narrativamente, o demandante também apresentou síntese de resultados por meio de meta-análises *pairwise* para os desfechos de redução de HbA1c, redução de PAS e de peso corporal, ocorrência de hipoglicemia, infecção do trato urinário e infecção genital.

De modo geral, dapagliflozina foi superior a placebo para os desfechos de redução de HbA1c, de PAS e de peso corporal (**Figura 5**). Quanto à segurança, não houve diferença entre os grupos para episódios de hipoglicemia ou infecção do trato urinário, mas o grupo dapagliflozina apresentou maior chance de desenvolver infecção genital (**Figura 6**).



A: Diferença na HbA1c (%) após o início da medicação; B: Diferença de pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) após o início da medicação; C: Diferença de peso corporal (kg) após o início da medicação.

Figura 5. Meta-análise da diferença de HbA1c, pressão arterial sistólica e peso corporal para a comparação dapagliflozina vs. placebo apresentada pelo demandante.

Fonte: material do demandante (dossiê, página 38).

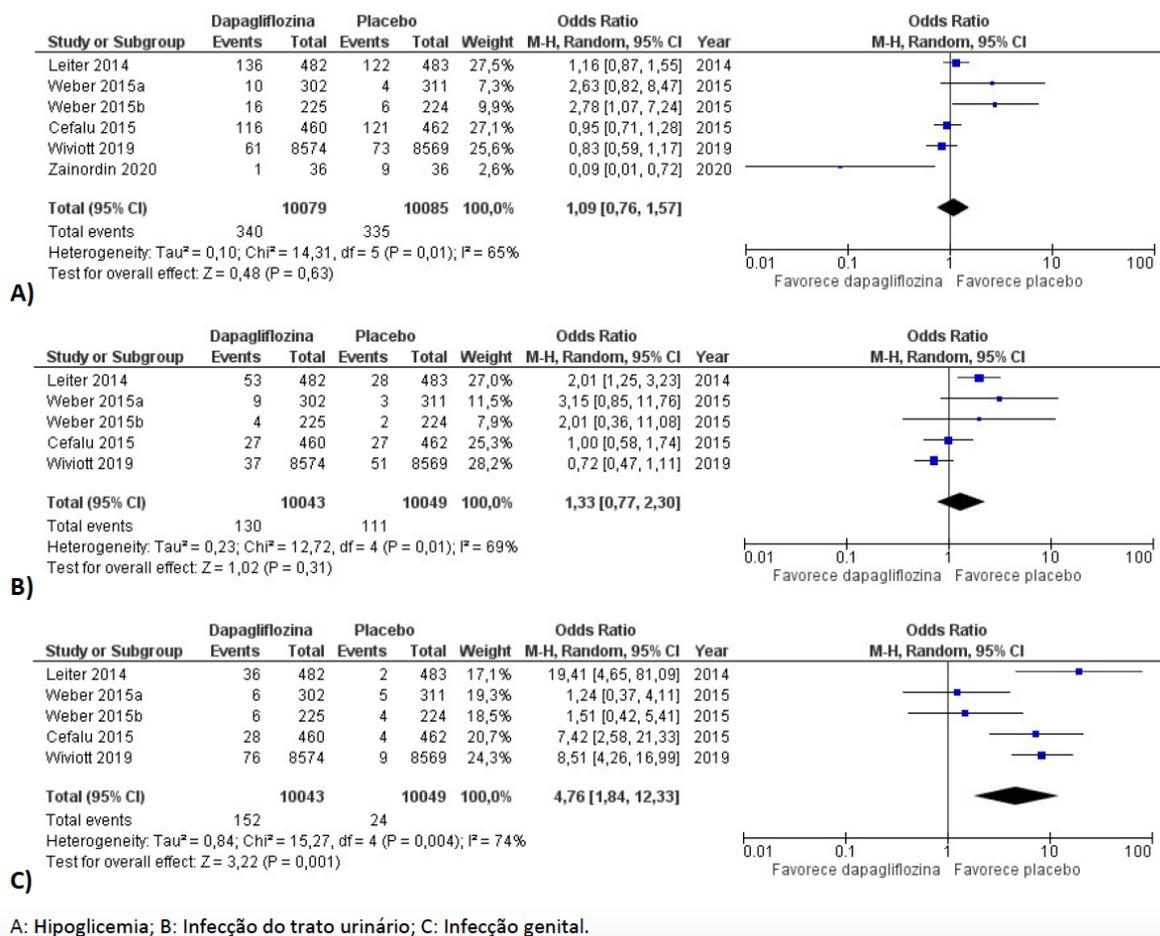


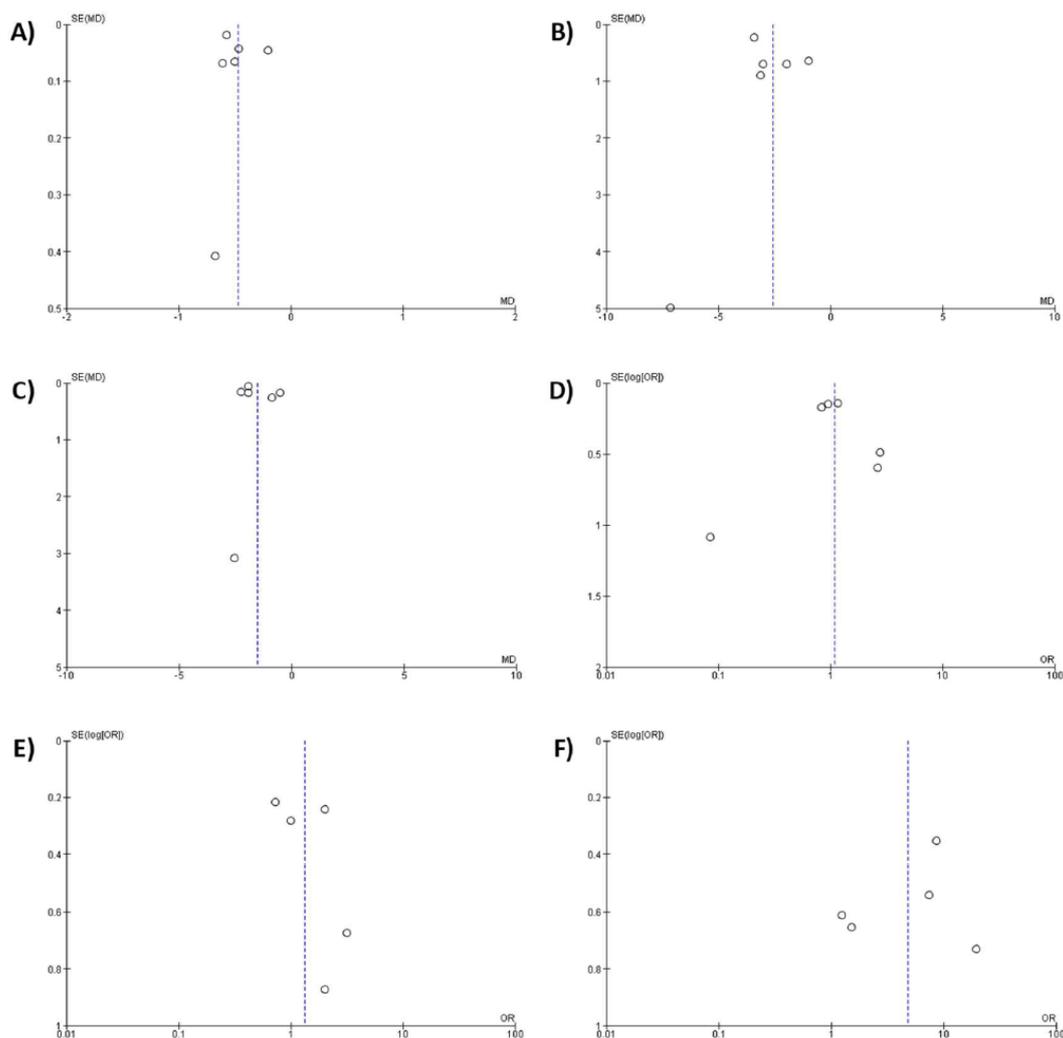
Figura 6. Meta-análise dos desfechos de segurança hipoglicemia, infecção do trato urinário e infecção genital para a comparação dapagliflozina vs. placebo apresentada pelo demandante.

Fonte: material do demandante (dossiê, página 39).

Em todas as análises o demandante apontou heterogeneidade substancial, mas não apresentou análises adicionais para explorar as fontes de heterogeneidade. Nestas análises, a heterogeneidade pode ter decorrido da variabilidade clínica dos participantes do estudo, uma vez que poderiam apresentar diferentes comorbidades, duração de doença e tratamento, além da diferente duração de tratamento e acompanhamento entre os estudos, conforme dados disponibilizados no **Material Suplementar 6**.

Outro ponto relativo a estas meta-análises é que o demandante apresentou análise do viés de publicação por meio do gráfico de funil, mas não apresentou a interpretação dos achados (**Figura 7**). Além das limitações intrínsecas a esta abordagem para avaliação do viés de publicação, deve-se ter em mente que a interpretação desses gráficos é subjetiva, embora existam testes para se verificar as fontes de assimetria. Estes testes, entretanto, devem ser conduzidos quando a meta-

análise inclui mais de dez estudos, uma vez que possuem baixo poder estatístico para amostras menores (40).



A: HbA1c; B: Pressão arterial sistólica; C: Peso corporal; D: Hipoglicemia; E: Infecção do trato urinário; F: Infecção genital.

Figura 7. *Funnel plots* das meta-análises apresentadas pelo demandante.
Fonte: material do demandante (dossiê, página 39).

6.3.2. Síntese dos resultados pela parecerista

Considerando que foram identificadas algumas inconsistências nos dados utilizados pelo demandante quando contrastados com os dados extraídos pela parecerista ou disponibilizados nos estudos individuais, novas meta-análises para os mesmos desfechos avaliados pelo demandante foram conduzidas. Meta-análises adicionais para eventos cardiovasculares maiores, mortalidade por todas as causas, desfecho combinado de hospitalização por insuficiência cardíaca ou mortalidade por doença cardiovascular e hipoglicemia grave não foram conduzidas apesar da inclusão de novo estudo que considerou os mesmos desfechos devido à heterogeneidade

metodológica e clínica dos estudos. Finalmente, foram conduzidas meta-análises para os desfechos de descontinuação por eventos adversos e incidência de eventos adversos graves. Embora os delineamentos de tenham diferido para algumas análises, foram apresentadas análises estratificadas para inspeção mais adequada dos resultados.

As meta-análises foram conduzidas utilizando-se o programa Review Manager, v.5.3. Para desfechos contínuos, utilizou-se o método do inverso da variância, com resultados expressos em diferença média (DM) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para desfechos dicotômicos, utilizou-se o método de Mantel-Haenszel, sendo os resultados expressos em razão de risco (RR) e IC 95%. Na ausência de dados necessários para as análises (por exemplo, desvio padrão), utilizou-se a calculadora do *software* para seu cálculo com base nos valores de diferença entre os grupos e intervalos de confiança fornecidos. Efeitos randômicos foram utilizados caso houvesse evidência de moderada e alta heterogeneidade; e efeitos fixos para heterogeneidade baixa ou inexistente. A heterogeneidade foi avaliada de acordo com a medida do I^2 , utilizando-se os pontos de corte recomendados pela Colaboração Cochrane (40). Viés de publicação não foi avaliado por meio de testes estatísticos devido ao pequeno número de estudos incluídos ($n = 6$), dado que os testes atualmente disponíveis não têm poder estatístico para avaliação adequada.

Os resultados serão apresentados a seguir.

Desfechos de eficácia

Semelhantemente aos resultados observados pelo demandante, observou-se superioridade da dapagliflozina na redução de hemoglobina glicada (DM: -0,52; IC 95%: -0,58 a -0,45), redução de peso (DM: -1,53; IC 95%: -2,05 a -1,02) e redução de pressão arterial sistólica (DM: -2,72; IC 95%: -3,01 a -2,43). Comparado aos resultados apresentados pelo demandante, houve diferença na medida sumária do efeito, o que pode ser decorrente de alguns dados utilizados, que diferiram daqueles apresentados nos estudos (provável erro de digitação) ou do método de obtenção dos dados necessários para as análises, porém não fornecidos pelos estudos.

Para os desfechos de mortalidade por todas as causas não foi observada diferença significativa entre os grupos no ensaio clínico randomizado (RR: 0,88; IC 95%: 0,58 a 1,34), mas verificou-se diferença significativa no estudo observacional, favorável à dapagliflozina (HR=0,63; IC 95%: 0,54-0,74). Os autores do estudo observacional referem que essa diferença pode ter sido decorrente da maior fragilidade dos pacientes da coorte, com uma taxa de mortalidade 1,7 vezes maior, conferindo maior risco de

morrer, por exemplo, em decorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca (38). Para eventos cardiovasculares maiores, não foi observada diferença significativa entre os grupos tanto no ensaio clínico randomizado (HR=0,93, IC 95%: 0,84 a 1,03) quanto no estudo observacional (HR=0,90, IC 95%: 0,70 a 1,03). Houve menor risco de hospitalização por insuficiência cardíaca ou mortalidade cardiovascular (desfecho composto) no grupo que recebeu dapagliflozina, observado em ambos os desenhos de estudo (ECR, HR = 0,83, IC 95%: 0,73 a 0,95; observacional: HR: 0,79, IC 05%: 0,69 a 0,92).

Desfechos de segurança

Assim como observado pelo demandante, não foi observada diferença entre os grupos para os desfechos de hipoglicemia (RR: 1,04; IC 95%: 0,79 a 1,37) e infecção do trato urinário (RR: 1,33; IC 95%: 0,88 a 2,01), embora o uso de dapagliflozina tenha resultado em risco aumentado para a ocorrência de infecções genitais (RR: 5,79; IC 95%: 3,82 a 8,77). Nestas análises também foram observadas diferenças nas medidas sumárias do efeito, embora a direção de efeito seja a mesma. Essa diferença pode ter decorrido de diferenças em alguns dados utilizados, que não correspondiam àqueles apresentados nos estudos (provável erro de digitação) ou do método de obtenção dos dados necessários para as análises, porém não fornecidos pelos estudos.

Para hipoglicemia grave, foi observada diferença entre os grupos no ensaio clínico randomizado, com maior risco entre os participantes que receberam placebo (HR: 0,68; IC 95%: 0,49 a 0,95), mas não foram observadas diferenças no estudo observacional (HR=0,91; IC 95%: 0,78 a 1,06). Esta diferença pode ser decorrente da variabilidade clínica da amostra incluída em cada um deles. Já para eventos adversos graves, observou-se que o risco de desenvolver este tipo de evento foi significativamente menor no grupo que recebeu dapagliflozina. Já o risco de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi maior no grupo dapagliflozina. Nestas duas análises, não foi observada heterogeneidade estatística.

Os resultados das meta-análises, por desfecho, podem ser vistos no **Quadro 8**. Os gráficos de floresta podem ser vistos no **Material Suplementar 7**.

Quadro 8. Resultado das meta-análises conduzidas pela parecerista.

Desfecho	Medida de efeito	I ²	N de estudos	N de pacientes*
Redução de hemoglobina glicada	DM: -0,52; IC 95%: -0,58 a -0,45	46%	6	20.082
Redução de peso	DM: -1,53; IC 95%: -2,05 a -1,02	85%	6	20.116

Redução de pressão arterial sistólica	DM: -2,72; IC 95%: -3,01 a -2,43	0%	6	20.103
Hipoglicemia	RR: 1,04; IC 95%: 0,79 a 1,37	58%	6	20.164
Infecção de trato urinário	RR: 1,33; IC 95%: 0,88 a 2,01	61%	5	20.092
Infecção genital	RR: 5,79; IC 95%: 3,82 a 8,77	82%	5	20.092
Eventos adversos graves	RR: 0,94; IC 95%: 0,91 a 0,98	0%	5	20.092
Descontinuação por eventos adversos	RR: 1,18; IC 95%: 1,07 a 1,30	0%	5	20.092

*Total de pacientes no grupo dapagliflozina + placebo.

A presente análise apresenta como limitações o fato de ter sido incluído pequeno número de estudos, embora busca abrangente por estudos com diferentes desenhos tenham sido considerados. Ademais, alguns dados necessitaram ser calculados a partir de dados nos estudos para que essas meta-análises pudessem ser conduzidas, o que pode ter resultado em diferenças entre os dados que utilizados pelo demandante e pela parecerista.

6.4. Efeitos da tecnologia

A seguir, estão descritos, brevemente, os efeitos da tecnologia. Maiores detalhes estão disponíveis nas seções 6.3 e 6.4.

6.4.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfechos cardiovasculares

Eventos cardiovasculares maiores (MACE)

Os estudos individuais incluídos não mostraram diferença significativa entre os grupos dapagliflozina e placebo (HR=0,93, IC 95%: 0,84 a 1,03) ou dapagliflozina e outros antidiabéticos (HR=0,90, IC 95%: 0,70 a 1,03).

Hospitalização por insuficiência cardíaca ou mortalidade cardiovascular

Para este desfecho composto, tanto ensaio clínico randomizado quanto estudo observacional não mostraram diferenças entre os grupos dapagliflozina e placebo (HR = 0,83, IC 95%: 0,73 a 0,95) ou dapagliflozina e outros antidiabéticos (HR: 0,79, IC 05%: 0,69 a 0,92).

Desfecho Renal

Apenas um estudo reportou o desfecho renal composto. Nele, observou-se que dapagliflozina reduziu significativamente o risco de progressão de doença renal comparado ao placebo, com *hazard ratio* (HR) de 0,53 (0,43 a 0,66) (37).

Fatores de risco cardiovasculares

Redução de hemoglobina glicada (HbA1c)

Individualmente, todos os estudos identificaram que o uso de dapagliflozina resultou em redução significativa de HbA1c. A meta-análise para este desfecho corrobora com esses achados, com uma diferença média (DM) de: -0,52; IC 95%: -0,58 a -0,45, com heterogeneidade substancial ($I^2=46\%$).

Considerando somente pacientes com idade inferior a 65 anos e DCV estabelecida, observou-se que dapagliflozina resultou em redução significativa do peso corporal quando comparada ao placebo [-0,4% (IC95%: -0,5 a -0,3) vs. -0,1% (IC 95%: -0,1 a 0,2), respectivamente, $p<0,0001$] em 24 semanas.

Redução de peso corporal

A maioria dos estudos individuais identificou resultados favoráveis ao uso de dapagliflozina em redução de peso corporal. Na meta-análise, o grupo dapagliflozina teve maior redução de peso comparado ao placebo, com DM de -1,53, IC 95%: -2,05 a -1,02. A heterogeneidade estatística foi substancial, o que pode refletir a variabilidade clínica das amostras dos estudos.

Considerando somente pacientes com idade inferior a 65 anos e DCV estabelecida, observou-se que dapagliflozina resultou em redução significativa do peso corporal quando comparada ao placebo [-2,5 Kg (IC95%: -3,0 a -2,0) vs. -0,5 Kg (IC 95%: -1,0 a 0,0), respectivamente, $p<0,0001$] em 24 semanas.

Redução de pressão arterial

A maioria dos estudos individuais identificou resultados favoráveis ao uso de dapagliflozina na redução de PAS. Na meta-análise, o grupo dapagliflozina teve maior redução deste medida comparado ao placebo, com DM de -2,72, IC 95%: -3,01 a -2,43. Não foi observada heterogeneidade estatística nestas análises.

Considerando somente pacientes com idade inferior a 65 anos e DCV estabelecida, observou-se que dapagliflozina resultou em redução significativa da

pressão arterial sistólica quando comparada ao placebo [-2,3 mmHg (IC95%: -4,2 a -0,4) vs. 2,1 mmHg (IC 95%: 0,2 a 3,9), respectivamente, $p < 0,0001$] em 24 semanas.

6.5.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Morte por todas as causas

Os resultados individuais dos estudos que reportaram este desfecho foram conflitantes: três estudos (26,35,37) não identificaram diferença entre os grupos e um observou redução do risco de mortalidade por todas as causas associado ao uso de dapagliflozina (HR=0,63; IC 95%: 0,54-0,74) (38). A meta-análise combinando os três ensaios clínicos também não mostrou diferença entre os grupos (RR: 0,88; IC 95%: 0,58 a 1,34).

Eventos adversos graves

Maior incidência de eventos adversos graves foi observada em um dos cinco estudos que reportaram esse desfecho. A meta-análise dos cinco estudos evidenciou que o grupo dapagliflozina apresentou menor risco de eventos adversos graves quando comparado ao placebo (RR = 0,94, IC 95%: 0,91 a 0,98, $I^2=0\%$).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Diferenças significativas na proporção de pacientes que descontinuaram tratamento foi observada em dois de cinco estudos individuais, a favor do grupo placebo. A meta-análise evidenciou maior risco de descontinuação de tratamento no grupo dapagliflozina, com RR = 1,18, IC 95%: 1,07 a 1,30 ($I^2=0\%$).

Outros eventos adversos

Para outros eventos adversos de interesse, como hipoglicemia (RR = 1,04, IC 95%: 0,79 a 1,37), hipoglicemia grave e infecção de trato urinário não foram observadas diferenças entre os grupos. Para infecções genitais, o grupo dapagliflozina apresentou maior risco de desenvolver esse desfecho (RR = 5,79 IC 95%: 3,82 a 8,77, $I^2=82\%$).

6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante

Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (RoB 2), da Colaboração Cochrane (41). De acordo com a avaliação do demandante, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés. Embora para um

estudo o demandante tenha classificado um dos domínios como “*some concerns*”, o risco de viés global foi classificado como baixo. Ressalta-se, entretanto, que a ferramenta RoB 2 preconiza avaliação do risco de viés a nível de desfecho, o que não foi apresentado pelo demandante (**Figura 8**).

Figura 7. Análise da qualidade metodológica dos artigos segundo a ferramenta RoB-2

<u>Identificação</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>	
Cefalu2015	+	+	+	+	+	+	+
Leiter2014	+	+	+	+	+	+	!
Weber2015a	+	+	+	+	+	+	-
Weber2015b	+	+	+	+	+	+	
Wiviott2019	+	+	+	+	+	+	D1
Zainordin2020	+	+	!	+	+	+	D2
							D3
							D4
							D5

Figura 8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos apresentada pelo demandante.

Fonte: material do demandante (dossiê, página 37).

6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise da parecerista

A parecerista utilizou a ferramenta *Risk of Bias* (RoB) da colaboração Cochrane (42) para a avaliação do risco de viés dos ECR incluídos na revisão sistemática (**Figura 9**). Para o estudo observacional, utilizou-se o *Risk of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions* (ROBINS-I) (43) (**Figura 10**). A apresentação gráfica das avaliações de risco de viés foi gerada por meio do *webapp Risk-of-bias VISualization* (robvis) (44).

Os ECR incluídos em geral apresentaram uma metodologia robusta. Metade não tenha apresentado informações sobre os procedimentos adotados para manter o sigilo de alocação, de modo que esse domínio foi classificado como incerto. Entretanto, considerando-se a natureza dos desfechos e que os avaliadores eram cegados, julgou-se que os estudos apresentaram baixo risco de viés de modo geral. No que diz respeito ao estudo observacional, um domínio não apresentou informações suficientes, o de viés na medida dos desfechos, uma vez que não se sabe se os avaliadores dos desfechos estavam cientes do *status* da intervenção. Embora não tenha sido possível avaliar o

risco de viés para esse domínio específico, a ferramenta preconiza que um julgamento geral seja feito, de modo que o risco de viés global foi classificado como moderado.

		Risk of bias							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Cefalu et al., 2015	+	-	+	+	+	+	+	+
	Leiter et al., 2014	+	-	+	+	+	+	+	+
	Weber et al., 2015a	+	-	+	+	+	+	+	+
	Weber et al., 2015b	+	+	+	+	+	+	+	+
	Wiviott et al., 2019	+	+	+	+	+	+	+	+
	Zainordin et al., 2020	+	-	+	+	+	+	+	+

D1: Random sequence generation
 D2: Allocation concealment
 D3: Blinding of participants and personnel
 D4: Blinding of outcome assessment
 D5: Incomplete outcome data
 D6: Selective reporting
 D7: Other sources of bias

Judgement
 - Unclear
 + Low

Figura 9. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática.

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Norhammar et al., 2019	+	+	+	+	+	?	+	-

Domains:
 D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias due to selection of participants.
 D3: Bias in classification of interventions.
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias in measurement of outcomes.
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 - Moderate
 + Low
 ? No information

Figura 10. Risco de viés do estudo observacional incluído na revisão sistemática.

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante

O demandante realizou a avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE (45) para os desfechos avaliados em meta-análise (redução de HbA1c, de peso

corporal e de pressão arterial sistólica e eventos de hipoglicemia, infecção do trato urinário e infecções genitais) além de progressão de doença renal e desfecho composto de hospitalização por IC ou mortalidade cardiovascular. Não fica claro, entretanto, o motivo de não terem sido considerados os desfechos de eventos cardiovasculares maiores ou mortalidade por todas as causas.

Na avaliação da qualidade da evidência variou de baixa a alta, sendo que para os desfechos em que houve *downgrade*, a penalização foi feita devido à heterogeneidade e à imprecisão dos resultados. O resumo da avaliação do demandante pode ser visto na **Figura 11**.

Desfecho	Número de participantes	Qualidade da evidência	Efeito relativo da dapagliflozina (IC95%)	Efeito absoluto da dapagliflozina (IC95%)
Redução de TFG para <60 mL/min/1,73m ² , nova DRC terminal, morte renal	17160	Alta	HR 0,53 (0,43 a 0,66)	13 a menos por 1.000 (9 a 16)
Morte CV ou hospitalização por IC	17160	Moderada (1)	HR 0,83 (0,73 a 0,95)	10 a menos por 1.000 (3 a 16)
HbA1c (%)	19726	Alta (2)	-0,51 (-0,58 a -0,43)	Redução maior em 0,51 (HbA1c %) (0,43 a 0,58)
PAS (mmHg)	20022	Alta (2)	-2,57 (-3,54 a -1,6)	Redução de PAS maior em 2,57 mmHg (1,60 a 3,54)
Peso corporal (kg)	19923	Alta (2)	-1,51 (-2,09 a -0,94)	Redução de peso corporal maior em 1,51 kg (0,94 a 2,09)
Hipoglicemia	20164	Baixa (3, 4)	OR 1,09 (0,76 a 1,57)	3 a mais por 1.000 (-8 a 19)
ITU	20092	Baixa (3, 4)	OR 1,33 (0,77 a 2,3)	4 a mais por 1.000 (-3 a 14)
Infecção do trato genital	20092	Moderada (3)	OR 4,76 (1,84 a 12,33)	9 a mais por 1.000 (2 a 27)

IC95%: intervalo de confiança de 95%; TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; ITU: infecção do trato urinário.

Considerações sobre as reduções na qualidade de evidência: 1. Intervalo de confiança inclui benefício pequeno da medicação. 2. Embora haja heterogeneidade nos resultados dos estudos, não foi reduzida a qualidade da evidência pois todos os estudos indicaram efeito da medicação na mesma direção. 3. Heterogeneidade nos resultados dos estudos. 4. Intervalo de confiança amplo.

Figura 11. Sumário da qualidade da evidência avaliada pelo demandante.

Fonte: material do demandante (dossiê, página 41).

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com a parecerista

A avaliação da qualidade geral da evidência pela parecerista foi feita por do meio sistema GRADE (45). Embora a qualidade da evidência tenha sido realizada e apresentada para todos os desfechos, destaca-se que a Colaboração Cochrane recomenda a utilização de no máximo sete desfechos, priorizando-se aqueles mais

relevantes para tomada de decisão. A qualidade da evidência variou de baixa a moderada para a comparação entre dapagliflozina e placebo, sendo que os critérios que mais contribuíram para redução da qualidade da evidência foram inconsistência e imprecisão. Para a comparação entre dapagliflozina e outros antidiabéticos (podendo incluir metformina, sulfonilureia ou insulina), a qualidade da evidência foi moderada, devido à evidência indireta, uma vez que o grupo comparador inclui pacientes que poderiam fazer uso de medicamentos para além daqueles incorporados ao SUS. Os julgamentos para cada critério, por desfecho, e as explicações podem ser vistas no **Quadro 9**.

Quadro 9. Certeza geral da evidência por meio do GRADE.

Desfecho	Delimitação de estudo (n)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral
Dapagliflozina vs. placebo (ECR)							
Redução de hemoglobina glicada	ECR (6)	não grave	grave (a)	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Redução de peso corporal	ECR (6)	não grave	grave (b)	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Redução de pressão arterial sistólica	ECR (6)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos cardiovasculares maiores	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho renal	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mortalidade por todas as causas	ECR (3)	não grave	não grave	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Hipoglicemia	ECR (6)	não grave	grave (a,c)	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa
Hipoglicemia grave	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Infecção de trato urinário	ECR (5)	não grave	grave (c)	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa
Infecção genital	ECR (5)	não grave	grave (b,c)	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos graves	ECR (5)	não grave	grave (c)	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Descontinuação por eventos adversos	ECR (5)	não grave	grave (c)	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Dapagliflozina vs. outros antidiabéticos orais (observacional)							
Eventos cardiovasculares maiores	Observacional (1)	não grave	não grave	grave (e)	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular	Observacional (1)	não grave	não grave	grave (e)	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Mortalidade por todas as causas	Observacional (1)	não grave	não grave	grave (e)	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Hipoglicemia grave	Observacional (1)	não grave	não grave	grave (e)	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada

Legenda: ECR, ensaio clínico tandomizado; RS, revisão sistemática

Explicações: (a) heterogeneidade substancial; (b) heterogeneidade considerável; (c) estudos com resultados em diferentes direções de efeito; (d) limites superiores e/ou inferiores ultrapassam 25% da medida de efeito; (e) grupo comparador poderia incluir utilização de outros medicamentos além daqueles disponíveis no SUS.

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O corpo de evidências sugere que dapagliflozina combinada a tratamento padrão seja superior ao tratamento padrão isolado para melhoras em fatores de risco cardiovasculares, promovendo redução significativa de hemoglobina glicada (qualidade moderada), redução de peso corporal (qualidade moderada) e redução de pressão arterial sistólica (qualidade alta), além de resultar em redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (qualidade alta em ECR). Não foram observadas diferenças entre os grupos no que diz respeito a redução de eventos cardiovasculares maiores ou mortalidade por todas as causas (qualidade alta e moderada em ECR, respectivamente).

Quanto aos desfechos de segurança, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à frequência de hipoglicemia, infecção do trato urinário (qualidade baixa) ou hipoglicemia grave (qualidade alta). Entretanto, maior proporção de pacientes que utilizaram dapagliflozina apresentaram infecção genital (qualidade baixa) e descontinuaram tratamento por eventos adversos (qualidade moderada). Por sua vez, no grupo placebo a frequência de eventos adversos graves foi superior em relação ao grupo dapagliflozina (qualidade moderada).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica

O **Quadro 10** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (46).

Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pela parecerista.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Dapagliflozina + metformina + sulfonilureia Placebo + metformina + sulfonilureia	Adequado, considerando-se as terapias orais disponíveis no SUS antes da introdução da insulina
População em estudo e Subgrupos	Foram consideradas pessoas com diagnóstico de diabetes, 40-64 anos com histórico de DCV (AVC, IM, amputação, ou histórico de cateterismo ou revascularização	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
	miocárdica), ou homens com 55 anos ou mais e presença de ao menos um FRCV, ou mulheres com 60 anos ou mais e presença de ao menos um FRCV.	
Desfecho(s) de saúde utilizados	Mudança de hemoglobina glicada Mudança de pressão arterial sistólica Mudança de pressão arterial diastólica Alteração de peso corporal Eventos micro e macrovasculares Eventos adversos	Adequado.
Horizonte temporal	40 anos	Adequado. Embora horizontes mais longos pudessem ter sido adotados, observou-se que ao final dos 40 anos todos os pacientes haviam evoluído a óbito.
Taxa de desconto	3,5% para custos e desfechos 5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Anos de vida ajustados por qualidade relacionados a população brasileira, DM2, DAC, IM, IC, AVC, cegueira, DRC terminal, úlcera em membro inferior e mudança de peso corporal.	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos de aquisição de medicamentos, acompanhamento, tratamento de eventos adversos e de complicações macro e microvasculares (tratamento e acompanhamento). Para custos de medicamentos, foi utilizado o preço proposto pelo demandante para dapagliflozina, enquanto para os demais foi considerado o preço de compra identificado no Banco de Preços em Saúde (BPS). Para custos com acompanhamento, considerou-se o quantitativo de insumos informado no PCDT do Diabetes Mellito tipo 2, sendo os custos obtidos do BPS. Custos de tratamento de eventos adversos e de complicações micro e macrovasculares foram estimados a partir de análise de microcusteio, tanto para tratamento como para acompanhamento.	Adequado com ressalvas. Embora o demandante tenha considerado preço de compras públicas para medicamentos e insumos em saúde, não foi informado qual o período para busca e qual preço seria considerado. Ademais, também não foram fornecidas informações de como as análises de microcusteio foram conduzidas, se modo que não é possível saber como foi estimado o quantitativo de serviços e insumos para tratamento e acompanhamento dos eventos adversos e das complicações.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real.	Adequado.
Método de modelagem	Foi adaptado o Cardiff T2DM Model, modelo econômico de microssimulação projetado para avaliar a relação de custo-efetividade de terapias alternativas em DM2. Este modelo foi utilizado na avaliação	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
	econômica da dapagliflozina publicada pelo NICE e pela Conitec na apreciação desta tecnologia em 2020.	
Pressupostos do modelo	Cada paciente dentro de uma coorte modelada está sujeito às mesmas condições iniciais. Um conjunto idêntico de probabilidades de eventos, custos unitários e valores de utilidade são aplicados à sua progressão simulada.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade probabilística, com 1.000 simulações, em cada uma os parâmetros sendo variados de acordo com suas probabilidades de distribuição. Análise de sensibilidade determinística, variando os seguintes parâmetros: taxa de desconto, horizonte temporal, idade, proporção de indivíduos do sexo feminino, tabagismo, hemoglobina glicada basal, efeito do tratamento em hemoglobina glicada e mudança de peso corpóreo, frequência de hipoglicemia grave, custo e frequência de eventos adversos, utilidade de base e desutilidade de eventos.	Adequado.

Legenda: AVC, acidente vascular cerebral; BPS, Banco de Preços em Saúde; DAC, doença arterial coronariana; DM2, diabetes melito tipo 2; DRC, doença renal crônica; FRCV, fatores de risco cardiovasculares; IC, insuficiência cardíaca; IM, infarto agudo do miocárdio; PCDT, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

O modelo apresentado pelo demandante corresponde a uma atualização do modelo apresentado à Conitec durante a avaliação da empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento de diabetes melito tipo 2 (Relatório de Recomendação N° 524, de março de 2020 (27)). Na versão atual do modelo, no entanto, foram considerados somente dapagliflozina vs. placebo para o tratamento de pacientes com necessidade de segunda intensificação e foram incluídos eventos renais.

O modelo Cardiff T2DM utiliza microssimulação de Monte Carlo com incrementos de tempo fixo a nível do paciente. O modelo simula a progressão da doença em pacientes individuais em uma série de períodos discretos. Uma coorte de 1.000 pacientes em cada braço de tratamento foi simulada. Cada paciente dentro da coorte está sujeito às mesmas condições iniciais. Um conjunto idêntico de probabilidades de eventos, custos unitários e valores de utilidade são aplicados à sua progressão simulada. O modelo captura a variabilidade aleatória nos resultados previstos entre pacientes idênticos dentro de cada coorte. Várias iterações do modelo são realizadas, cada uma relacionada a uma nova coorte de pacientes. Na análise de cenário base, os

valores médios são aplicados a todas as entradas do modelo em todas as execuções (47).

Os custos de tratamento, de eventos adversos, de tratamento e acompanhamento de complicações micro e macrovasculares adotados pelo demandante podem ser vistos, respectivamente, na **Figura 12**, na **Figura 13**, na **Figura 14** e na **Figura 15**.

Parâmetro	Custo	Fonte
Dapagliflozina (custo por comprimido)	R\$ 2,22	Informado pela solicitante
Dapagliflozina (custo anual)	R\$ 810,30	Informado pela solicitante
Custo de insulina NPH ou regular por kg por dia (1 unidade/kg/dia)	R\$ 0,0203	BPS, 2021 [135]
Agulhas para insulina por ano (2/dia)	R\$ 47,89	BPS 2021 [135], PCDT Diabetes 2020 [113]
Monitor (1 a cada cinco anos)	R\$ 14,40	BPS 2021 [135], PCDT Diabetes 2020 [113]
Fitas (120 unidades/ano)	R\$ 39,22	BPS 2021 [135], PCDT Diabetes 2020 [113]

BPS: Banco de Preços em Saúde. PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Figura 12. Custos de tratamento utilizados pelo demandante.
Fonte: Material do demandante (dossiê, página 47).

Parâmetro	Custo	Fonte
Cetoacidose diabética	R\$ 692,13	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
Infecção genital	R\$ 35,68	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
Infecção do trato urinário	R\$ 50,41	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
Insuficiência renal aguda	R\$ 2.119,33	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
Fratura	R\$ 5.801,80	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)

Figura 13. Custos de tratamento de eventos adversos utilizados pelo demandante.
Fonte: Material do demandante (dossiê, página 49).

Parâmetro	Custo do evento com evolução para óbito	Custo do evento sem evolução para óbito	Código (CID e/ou código de internação)
Hospitalização por angina	R\$ 8.181,18	R\$ 5.493,29	I20
IM	R\$ 4.161,17	R\$ 5.273,83	I21
Hospitalização por IC	R\$ 2.958,81	R\$ 2.923,84	I50
AVC	R\$ 2.574,87	R\$ 2.239,18	I63 ou I64
Intervenção percutânea coronariana	R\$ 9.166,20	R\$ 12.723,96	04.06.03.001-4, 04.06.03.002-2, 04.06.03.003-0 ou 04.06.03.004-9
Revascularização miocárdica cirúrgica	R\$ 15.020,71	R\$ 14.010,66	04.06.01.092-7, 04.06.01.093-5, 04.06.01.094-3 ou 04.06.01.095-1
Revascularização cirúrgica em membro superior ou inferior	R\$ 5.221,55	R\$ 2.817,53	04.06.02.042-6, 04.06.02.043-4, 04.06.02.044-2 ou 04.06.02.045-0
Tratamento de retinopatia diabética		R\$ 2.266,09	04.05.03.004-5 ou 04.05.03.019-3
Tratamento de úlcera de membro inferior		R\$ 932,41	E10, E11 ou E14, com 04.15.04.003-5 ou 04.15.04.004-3
Amputação de membro inferior		R\$ 5.698,78	04.08.05.001-2

IM: Infarto do Miocárdio; IC: Insuficiência Cardíaca; AVC: Acidente Vascular Cerebral. O custo médio de internação foi calculado através do programa TabWin, utilizando como referência o ano de 2021 [136]. Nos casos sem evolução para óbito, foi acrescido o custo de acompanhamento no primeiro ano no cálculo dos custos de hospitalização por angina, IM, IC, AVC, intervenção percutânea coronariana e revascularização miocárdica cirúrgica (vide Anexo 3)

Figura 14. Custos de tratamento complicações micro e macrovasculares utilizados pelo demandante.

Fonte: Material do demandante (dossiê, página 50).

Parâmetro	Custo	Fonte
Doença arterial coronariana	R\$ 1.167,31	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
IC	R\$ 516,53	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
AVC	R\$ 585,52	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
DRC estágio 2	R\$ 132,93	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
DRC estágio 3	R\$ 411,77	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
DRC estágio 4-5	R\$ 4.585,59	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
DRC terminal, primeiro ano	R\$ 59.962,48	[137]
DRC terminal, manutenção	R\$ 56.853,58	[137]

Figura 15. Custos de acompanhamento de complicações micro e macrovasculares adotados pelo demandante.

Fonte: Material do demandante (dossiê, página 51).

7.1.2 Resultados da avaliação econômica - demandante

O demandante apresentou os resultados da análise de custo-efetividade considerando duas taxas de desconto: de 3,5%, a mesma utilizada no Relatório de Recomendação N° 524, de março de 2020 (avaliação de empagliflozina e dapagliflozina) (27); e de 5%, conforme orientado pelas diretrizes de avaliações econômicas (46).

Para a taxa de desconto de 3,5%, dapagliflozina comparada ao placebo resultou em custo incremental de R\$ 524,11 e 0,11 anos de vida ajustados por qualidade incrementais (QALY, do inglês *Quality Adjusted Life Years*), de modo que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) R\$ 4.674,15/QALY ganho (**Figura 16**). Já para a taxa de desconto de 5%, dapagliflozina comparada ao placebo resultou em custo

incremental de R\$ 1.617,55 e 0,09 QALY incrementais, sendo a RCEI de R\$ 17.819,38/QALY ganho (**Figura 17**).

	Resultados
Custo incremental total	R\$ 524,11
QALYs incrementais	0,11
Anos de vida incrementais	0,07
ICER/QALY	R\$ 4.674,15

Figura 16. Resultados da análise de custo-efetividade considerando taxa de desconto de 3,5%.

Legenda: ICER, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados por qualidade.

Fonte: Material do demandante (dossiê, página 55).

	Resultados
Custo incremental total	R\$ 1.617,55
QALYs incrementais	0,09
Anos de vida incrementais	0,05
ICER/QALY	R\$ 17.819,38

Figura 17. Resultados da análise de custo-efetividade considerando taxa de desconto de 5%.

Legenda: ICER, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados por qualidade.

Fonte: Material do demandante (dossiê, página 55).

7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica - demandante

As análises de sensibilidade probabilísticas evidenciaram que, considerando um limiar de disposição a pagar de 1 PIB *per capita* (R\$ 35.162,70), a dapagliflozina foi considerada custo-efetiva em 93,3% das iterações a uma taxa de desconto de 3,5% (**Figura 18 A**) e em 78,10% a uma taxa de desconto de 5% (**Figura 18 B**).

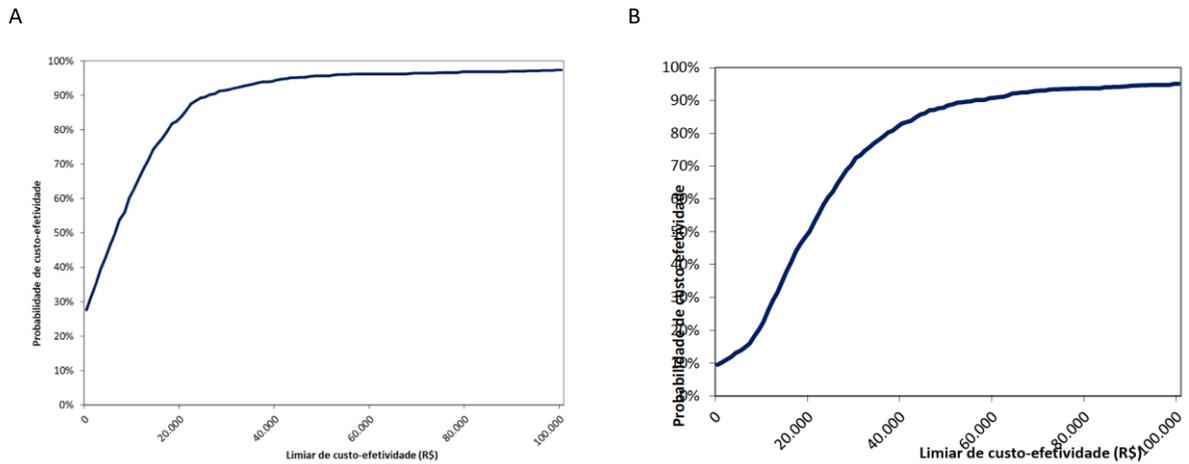


Figura 18. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para taxa de desconto de 3,5% (A) e 5% (B).

Fonte: Material do demandante (dossiê, páginas 57 e 58).

Já na análise de sensibilidade determinística, quando se considerou a taxa de desconto de 3,5%, os parâmetros que mais influenciaram o modelo foram a idade no início do tratamento, a taxa de desconto e o custo do tratamento de eventos adversos. Já para a taxa de desconto de 5%, os parâmetros que mais influenciaram no modelo foram a taxa de desconto e o custo do tratamento de eventos adversos.

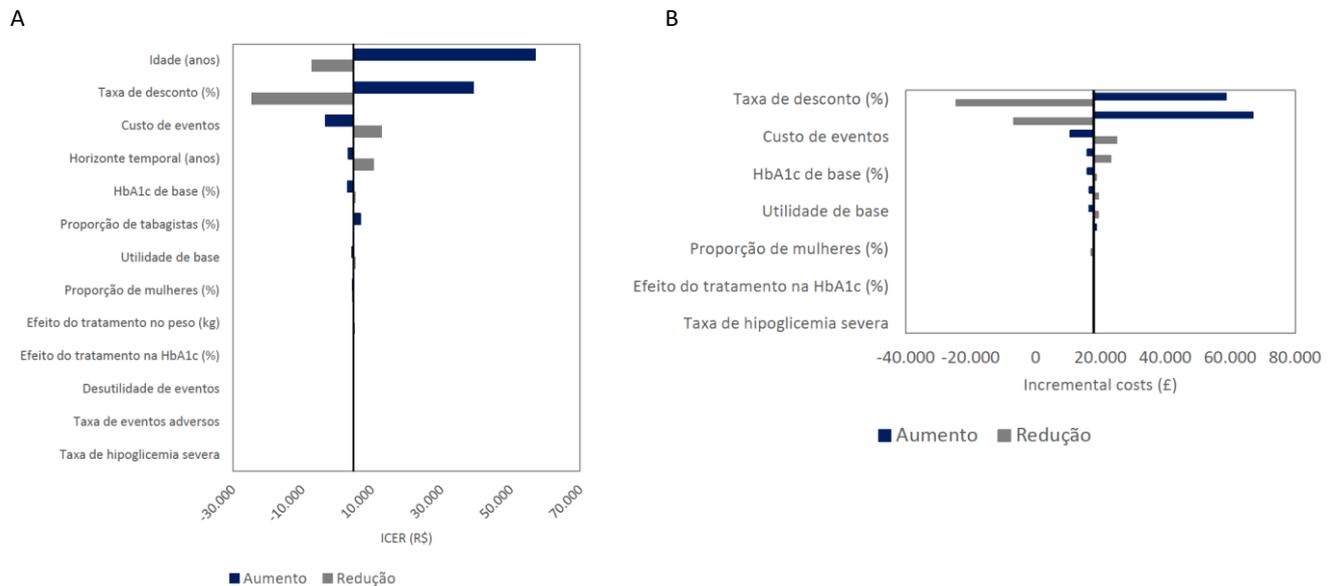


Figura 19. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística para taxa de desconto de 3,5% (A) e 5% (B).

Fonte: Material do demandante (dossiê, páginas 60 e 61).

7.2 Impacto orçamentário

7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da ampliação de uso de dapagliflozina para o tratamento da DM2 em indivíduos com idade entre 40 e 65 anos com doença cardiovascular estabelecida ou que apresentem fatores de risco cardiovasculares no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas no **Quadro 11**.

Quadro 11. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da parecerista.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Dapagliflozina	Adequado.
Comparador	Grupo controle	Adequado com ressalvas. O demandante apresentou o comparador como "grupo controle" sem defini-lo. Considerando-se o que foi apontado no relatório, acredita-se que esse grupo corresponda aos pacientes que utilizaram metformina associada a sulfonilureia e placebo.
População	Pessoas com diabetes melito tipo 2 acima de 40 anos com presença de DCV, ou homens acima de 55 anos com um ou mais FRCV, ou mulheres acima de 60 anos com um ou mais FRCV. Para cálculo da população elegível, foram utilizados dados epidemiológicos.	Adequado com ressalvas. O uso de dados epidemiológicos podem resultar em superestimação da população elegível.
Cenários	Foram apresentados dois cenários, um que considera <i>market share</i> de 40% a 90%, e outro com <i>market share</i> de 20% a 70%.	Parcialmente adequado. O demandante não apresentou qual é o cenário de referência e qual o cenário proposto, sendo apresentadas apenas as informações de <i>market share</i> utilizados. A apresentação do impacto orçamentário leva a crer que o cenário de referência corresponde ao qual todos os pacientes elegíveis atualmente utilizam metformina associada à sulfonilureia (grupo controle); e que no cenário proposto haveria a adição da dapagliflozina a esses dois medicamentos. Entretanto, essa informação fica pouco clara no relatório.
Custos e recursos	Foram considerados custos de complicações renais (custo de DRC terminal, custo de internação por insuficiência renal aguda), cardíacas (internação por insuficiência cardíaca) e custos de ventos adversos e de tratamento	Adequado.
Perspectiva	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos.	Adequado.
Resultados	Os resultados foram apresentados por grupo (comparador e dapagliflozina), impacto incremental ano a ano, bem como impacto incremental em cinco anos.	Adequado com ressalvas. A apresentação dos resultados não explicita qual o cenário de referência e o cenário alternativo.
Análise de sensibilidade	Foi realizada análise de sensibilidade determinística em que diferentes	Adequado.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
	parâmetros foram variados individualmente.	

Apesar do demandante ter estimado a população elegível com base na demanda epidemiológica e, provavelmente, superestimá-la, o racional empregado e os cálculos, conferidos em planilha submetida, foram considerados adequados. Destaca-se apenas que o demandante poderia ter definido melhor o cenário de referência, que provavelmente corresponde ao “grupo controle” da análise.

7.2.2 Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade - demandante

Considerando o cenário base, com taxa de difusão de 40% a 90%, o impacto orçamentário incremental foi de aproximadamente 81,8 milhões de reais no primeiro ano e de R\$ 462.160.721,79 em cinco anos (**Figura 20** e **Figura 21**). Já no cenário alternativo, com uma taxa de difusão mais lenta (20% a 70%), o impacto incremental no primeiro ano foi de cerca de 40,9 milhões no primeiro ano e de R\$ 334.407.502,42 em cinco anos (**Figura 22**).

Ano	Pessoas em tratamento	Custo grupo controle	Custo grupo dapagliflozina	Custo incremental
1	R\$ 115.125,56	R\$ 25.220.482,66	R\$ 107.013.832,61	R\$ 81.793.349,95
2	R\$ 148.915,71	R\$ 77.478.379,83	R\$ 162.529.240,78	R\$ 85.050.860,96
3	R\$ 184.735,54	R\$ 134.728.152,07	R\$ 222.054.549,10	R\$ 87.326.397,03
4	R\$ 238.451,19	R\$ 201.728.056,28	R\$ 301.303.149,40	R\$ 99.575.093,12
5	R\$ 295.159,79	R\$ 281.255.724,73	R\$ 389.670.745,47	R\$ 108.415.020,74
Total		R\$ 720.410.795,57	R\$ 1.182.571.517,36	R\$ 462.160.721,79

Figura 20. Custo de tratamento com e sem adoção de dapagliflozina no cenário base.
Fonte: Material do demandante (dossiê, pág. 64).

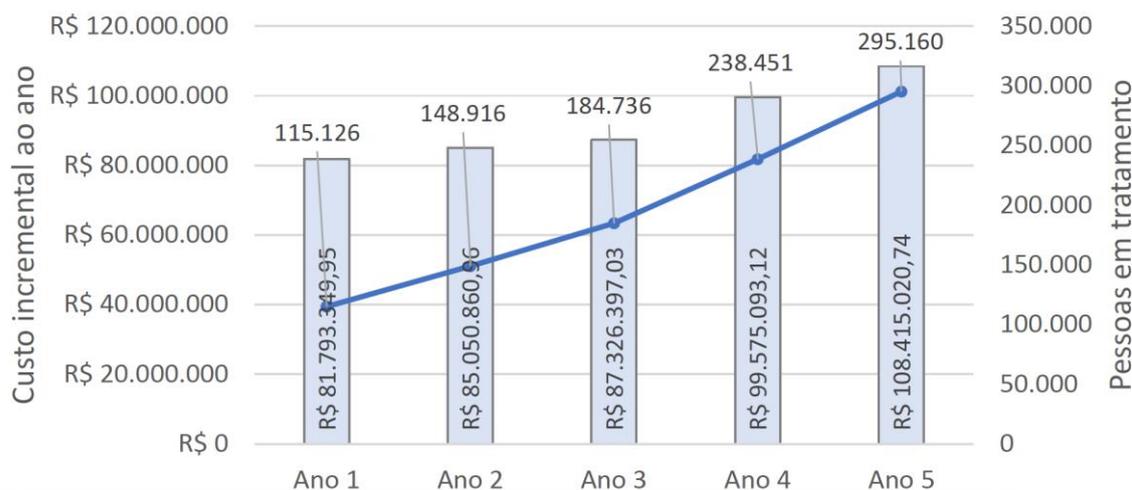


Figura 21. Impacto orçamentário no cenário base.
Fonte: Material do demandante (dossiê, pág. 65).

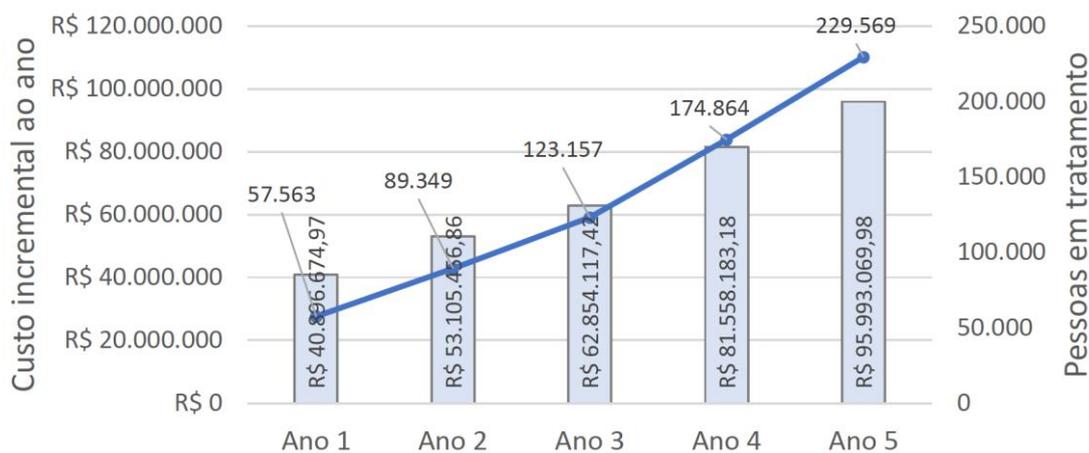


Figura 22. Impacto orçamentário em cenário com taxa de difusão mais lenta.
Fonte: Material do demandante (dossiê, pág. 65).

A análise de sensibilidade apresentada pelo demandante evidenciou que o parâmetro que mais influenciou no modelo foi o custo da dapagliflozina, seguido do custo anual de doença renal crônica (**Figura 23**).

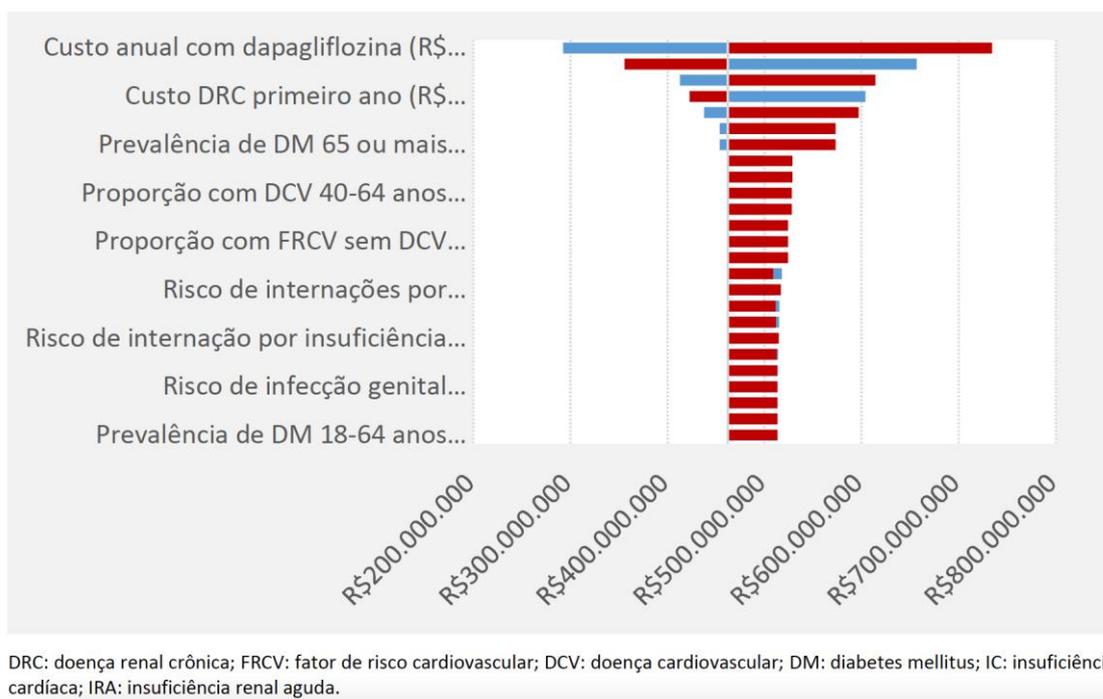


Figura 23. Resultados da análise de sensibilidade determinística.
Fonte: material do demandante (dossiê, página 175).

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Realizou-se uma busca das recomendações de outras agências internacionais de ATS para dapagliflozina em 20 de setembro de 2022 para conferência das informações apresentadas pelo demandante e complementação das informações caso necessário. Neste relatório foram consideradas somente as avaliações conduzidas para DM2, embora tenham sido identificados pareceres da dapagliflozina para o tratamento de insuficiência cardíaca e doença renal crônica (avaliadas separadamente pela Conitec). As recomendações emitidas pelas agências de avaliação de ATS podem ser vistos a seguir:

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá) – Recomendou o uso de dapagliflozina: (i) associada à metformina em pacientes que não apresentem controle glicêmico com metformina, que apresentem contraindicação ou intolerância a uma sulfonilureia ou para aqueles que a insulina não é uma opção; (ii) associada a uma sulfonilureia em pacientes que não apresentem controle glicêmico com sulfonilureia, que apresentem contraindicação ou intolerância à metformina ou para aqueles que a insulina não é uma opção; (iii) associada à metformina e à insulina em pacientes que não apresentem controle glicêmico com esta associação dupla; (iv) associado à insulina em pacientes que não apresentem controle glicêmico com

metformina ou que apresentem intolerância ou contraindicação à metformina (48). A agência não recomenda o uso da dapagliflozina em associação com metformina e sulfonilureia, considerando as limitações do estudo apresentado para embasar essa utilização (49).

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Portugal) – Recomendou dapagliflozina para o tratamento de adultos com DM2 em associação com outros medicamentos antidiabéticos (incluindo insulina), especificamente, em segunda linha associada à metformina se houver contraindicação ou reação adversa a sulfonilureias, ou em terceira linha, após metformina e sulfonilureia. Não recomenda sua utilização em pessoas com insuficiência renal moderada, insuficiência renal ou hepática grave, e não deve ser iniciada em doentes com idade \geq 75 anos idade (50).

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra e País de Gales) – Recomendou a utilização de dapagliflozina: (i) em terapia dupla, associada à metformina para indivíduos que não toleram sulfonilureia ou apresentam contraindicações a ela, podendo ser associada a insulina ou outro medicamento antidiabético (51); (ii) em terapia tripla, de associada a metformina e sulfonilureia (52); e (iii) dapagliflozina em monoterapia para indivíduos que não toleram metformina ou apresentam contraindicações a ela quando dieta e atividade física não são suficientes para controle glicêmico e sulfonilureia ou pioglitazona não é adequada (53). Em 2022, a agência atualizou suas diretrizes de tratamento indicando que a dapagliflozina ser considerada como primeira linha de tratamento em associação com metformina para pacientes com fatores de risco cardiovasculares ou doença cardiovascular estabelecida, uma vez que se confirme que o usuário tolere a metformina; ou em monoterapia para pacientes com insuficiência cardíaca, doença cardiovascular estabelecida, ou com alto risco de desenvolverem doença cardiovascular e que apresentem contraindicações à metformina ou não a tolere. O medicamento continua podendo ser utilizado em monoterapia, terapia dupla ou tripla (54).

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália) – Recomendou o uso de dapagliflozina (i) em associação com insulina para pacientes que não apresentaram controle glicêmico apesar do uso de insulina (em monoterapia ou combinada a outros medicamentos) (55); (ii) em associação com metformina e sulfonilureia sem controle glicêmica apesar do uso desses medicamentos na dose máxima tolerada (56); (iii) em associação com metformina e inibidor da gliptina (DPP-4) (57); (iv) ou em monoterapia associada a dieta e exercícios físicos (58).

SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment (Suécia) - Não foram localizados documentos referentes ao medicamento (59).

SMC – Scottish Medicines Consortium (Escócia) – Recomendou o uso da dapagliflozina: (i) em terapia dupla com metformina, quando esta associada a dieta e exercício não é capaz de manter controle adequado da glicemia, e o uso de sulfonilureias é inadequado (60); (ii) em terapia combinada com insulina, quando insulina associada a dieta e exercício não são capazes de controlar a glicemia (61); e (iii) como terapia tripla, em associação com metformina e sulfonilureia, como uma alternativa a um inibidor de DPP-4 (62). O SMC destaca que, embora a dapagliflozina seja aprovada para uso em monoterapia, a empresa não solicitou avaliação para este fim, de modo que seu uso em monoterapia não é recomendado (60–62).

HAS – Haute Autorité de Santé (França) – Recomenda o uso da dapagliflozina em terapia dupla (associada à metformina ou a uma sulfonilureia) ou terapia tripla (associada a metformina + sulfonilureia ou metformina + insulina) em pacientes que não conseguiram obter controle glicêmico com metformina ou sulfonilureia em monoterapia associada a dieta e exercícios físicos. A agência deixa claro que dapagliflozina em monoterapia ou em terapia dupla com insulina não estão recomendadas (63).

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 de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos**. A busca foi realizada no dia 26 de setembro de 2022 e 17 de outubro de 2022, respectivamente, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Diabetes Mellitus, Type 2** | Phase 3, 4;
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (**Non-insulin dependent diabetes**) 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.

Não foram localizadas tecnologias que atendessem a população estrita estabelecida na solicitação do demandante. Assim, para buscar as tecnologias com potencial, foi considerada população de pacientes com diabetes melito tipo 2 em uso de antidiabéticos e que necessita terapia de adição por mal controle glicêmico.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **oito** tecnologias (**Quadro 12**).

Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento da DM2 como terapia de adição.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para DM2 como terapia de adição
Alogliptina	iDPP IV	Oral	Fase 4 ^a	<u>Anvisa/EMA/FDA</u> registrado
Bexagliflozin	iSGLT-2	Oral	Fase 3 ^a	<u>Anvisa/EMA/FDA</u> sem registro
Ertugliflozina	iSGLT-2	Oral	Fase 3 ^a e 4 ^b	<u>EMA/FDA</u> registrado <u>Anvisa</u> Sem registro
Evogliptina	iDPP IV	Oral	Fase 3 ^a e 4 ^{a,d}	<u>EMA/FDA</u> sem registro <u>Anvisa</u> registrado
NN-1535 (icosema)	Agonista do receptor de insulina; agonista GLP-1	Subcutâneo	Fase 3 ^b	<u>Anvisa/EMA/FDA</u> sem registro
ORMD-0801	Agonista do receptor de insulina	Oral	Fase 3 ^{b,c,d}	<u>Anvisa/EMA/FDA</u> sem registro
Sotagliflozina	iSGLT-2	Oral	Fase 3 ^a	<u>Anvisa/EMA/FDA</u> sem registro
Tirzepatide	Co-agonista peptídico de GIP e GLP-1	Subcutâneo	Fase 3 ^{a,c} e 4 ^b	<u>EMA/FDA</u> registrado <u>Anvisa</u> Sem registro

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

Legenda: Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *U.S. Food and Drug Administration*; iDPP IV: inibidores de dipeptidil peptidase IV; iSGLT-2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2; GLP-1: peptídeo 1 semelhante ao glucagon; GIP: polipeptídeo inibidor gástrico.

^a Completo

^b Recrutando

^c Ativo, não recrutando

^d Ainda não recrutando

A **alogliptina** é um inibidor de dipeptidil peptidase IV (iDPP IV) de pequena molécula. Lançado no **Japão** em **2010**, sendo indicado para o tratamento oral de diabetes tipo 2 em pacientes mal controlados por dieta e exercício, isoladamente ou em combinação com um inibidor de alfa-glicosidase, uma tiazolidinediona, uma sulfonilureia ou uma biguanida. Em **2013** foi lançado nos **EUA**, indicado para o tratamento do diabetes tipo 2 em adultos como adjuvante da dieta e do exercício. Na **Europa** foi lançado também em **2013**, indicado para o tratamento de diabetes tipo 2 em adultos para melhorar o controle glicêmico em combinação com outros medicamentos hipoglicemiantes, incluindo insulina, quando estes, juntamente com dieta e exercício, não fornecem controle glicêmico adequado. No **Brasil** foi registrado em **março de 2021**, indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos (monoterapia e terapia de adição) (64–68).

No **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** foi localizado um relatório de avaliação da alogliptina para a diabetes tipo 2, datado de 21 de maio de 2013, constando a informação de que o documento foi atualizado e substituído pela diretriz sobre o manejo de diabetes tipo 2 em adultos (Diretriz NICE NG28). A alogliptina foi incluído em sua última atualização da diretriz, datada de 29 de julho de 2022, constando no rol de inibidores de dipeptidil peptidase IV (iDPP IV), sendo indicado como opção medicamentosa como terapia de adição ou como primeira linha, se a metformina for contraindicada ou não tolerada e se não houver doença cardiovascular aterosclerótica e/ou alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares (69).

A **bexagliflozina** é um inibidor de SGLT2 desenvolvido para o potencial tratamento oral de diabetes tipo 2 (DM2), com vários **estudos de fase III** já finalizados, na qual avaliaram a tecnologia como terapia de adição ou monoterapia, comparado a placebo ou comparador ativo. Os resultados dos estudos foram positivos e significância estatística a favor da bexagliflozina (diminuição dos níveis de hemoglobina glicada) e bom perfil de segurança, semelhante a outros inibidores de SGLT2 e baixas taxas de descontinuação do tratamento (NCT02558296, NCT03259789, NCT03115112, NCT02769481, NCT02836873) (64–68).

A **ertugliflozina** é inibidor de cotransportador de sódio e glicose-2 (iSGLT2) de uso oral. Em **janeiro de 2018**, o medicamento foi lançado nos **EUA**, indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2. Em **março de 2018** foi lançado na **UE**, sendo indicado para adultos com 18 anos ou mais com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante da dieta e

exercício para melhorar o controle glicêmico, seja como monoterapia em pacientes para os quais o uso de metformina é considerado inadequado devido à intolerância ou contra-indicações, ou em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes. No **Brasil** o medicamento **não está registrado** (64–68).

No **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** foram localizadas dois relatórios de avaliações da ertugliflozina para diabetes tipo 2. O primeiro relatório (TA572), de 27 de março de 2019, recomenda o medicamento como monoterapia ou associada a metformina. O segundo relatório (TA583), de 5 de junho de 2019, recomenda que a ertugliflozina possa ser associada a metformina e a um e um inibidor de dipeptidil peptidase-4 (69).

A **evogliptina** é um inibidor da dipeptidil peptidase IV (DPP IV), desenvolvida como formulação oral em comprimido, para o tratamento oral do diabetes tipo 2. Em **março de 2016** foi lançada na **Coreia**, sendo comercializada a partir de maio de 2018. Em **maio de 2019** o medicamento foi lançado na **Índia**. Em **junho de 2019**, o medicamento foi aprovado na **Rússia**, com lançamento no primeiro trimestre de 2020. No **Brasil** foi registrada em **agosto de 2021**, sendo indicado em monoterapia como adjuvante à dieta e exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e em terapia combinada com metformina para melhorar o controle glicêmico em combinação como terapia inicial ou quando o tratamento com agente único, associado a dieta e exercícios, não proporciona controle glicêmico adequado. Não possui registro no FDA e EMA (64–68).

O **NN-1535** (icosema) é uma combinação de dose fixa de insulina 287 (um análogo de insulina de ação prolongada - icodec) e semaglutida (agonista GLP-1), que está em desenvolvimento para o tratamento potencial do diabetes tipo 2, por via subcutânea. Em junho de 2022 foi iniciado um estudo de **fase III** (NCT05352815) nos **EUA, China, Finlândia e México**, com previsão de término para fevereiro de 2024. Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, de atribuição paralela, de 52 semanas comparando a eficácia e a segurança de icosema uma vez por semana e de insulina icodec uma vez por semana, ambos os braços de tratamento com ou sem medicamentos antidiabéticos orais, em participantes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com insulina basal diária, com desfecho primário as alterações na hemoglobina glicada. Um outro estudo de **fase III** (NCT05259033) foi iniciado em abril de 2022 nos **EUA, Brasil, China, Canadá, Grécia, Israel, Eslováquia e Taiwan**, com mesmo delineamento, porém em participantes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com um agonista do receptor GLP 1 (64–68).

O **ORMD-0801** é uma formulação em cápsula oral de uma insulina humana recombinante não modificada (agonista do receptor de insulina), que está sendo desenvolvida para o potencial tratamento oral de diabetes tipo 1 e tipo 2. Três estudos de **fase III**, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo estão em andamento para **diabetes tipo 2**, com diferentes perfis de pacientes (NCT04606576: pacientes com controle inadequado de pelo menos um e até 3 agentes hipoglicemiantes orais; NCT04754334: pacientes com controle inadequado com dieta sozinho ou em dieta e monoterapia com metformina; NCT04817215: pacientes não controlados apenas com controle de dieta, monoterapia com metformina ou dois ou três agentes redutores de glicose orais). Um estudo começou em **dezembro de 2020**, com previsão de término para abril de 2023; o segundo começou em **março de 2021** com previsão de término para outubro de 2023; e o terceiro começou em **outubro de 2021** com previsão de término para julho de 2022 (porém esse ainda não está recrutando). Nenhum dos estudos tem resultados preliminares disponíveis (64–68).

A **sotagliflozina** é um inibidor do cotransportador renal de sódio e glicose-2 (SGLT2) e SGLT1, com formulação oral de comprimidos. Na **UE**, é indicado para uso como adjuvante da terapia com insulina para melhorar o controle glicêmico em adultos com **diabetes mellitus tipo 1** e índice de massa corporal ≥ 27 kg/m², que não conseguiram atingir o controle glicêmico adequado apesar da insulina ideal terapia. O medicamento também está sendo desenvolvido para **diabetes tipo 2**, com vários estudos de **fase III** que vem sendo executados desde 2016, em monoterapia ou em terapia de adição, comparado com placebo ou tratamento ativo, todos com resultados positivos (NCT03242252, NCT02926950, NCT03332771, NCT03351478, NCT03285594, NCT03066830, NCT03242018, NCT02926937) (64–68).

A **tirzepatida** é um co-agonista peptídico de GIP (polipeptídeo inibidor gástrico) e peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), com formulação peguillada para uso semanal subcutâneo. Nos **EUA**, o medicamento foi lançado em **junho de 2022**, indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes tipo 2. Na **UE** e no **Japão**, o medicamento foi aprovado em **setembro de 2022**, indicado para o tratamento de adultos com diabetes tipo 2. Possui vários estudos clínicos de **fase III**, a maioria finalizados em 2021 (NCT03861039, NCT03861052, NCT03730662, NCT03987919, NCT04093752, NCT04537923, NCT04039503, NCT04255433, NCT03882970), e um de **fase IV** (NCT05433584), com previsão de término em 2027. No **Brasil** não há registro do medicamento (64–68).

No **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** foi localizado um projeto de avaliação da tirzepatida para tratamento de diabetes tipo 2 (ID3938), que tem como objetivo de avaliar a eficácia clínica e de custo do medicamento dentro do escopo de sua autorização de uso e comercialização. O projeto já está em andamento, com data prevista de publicação do relatório de avaliação em 25 de abril de 2023 (69).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A solicitação feita pelo demandante corresponde à ampliação de uso da dapagliflozina para o tratamento da DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos. Atualmente, este medicamento está incorporado no SUS para o tratamento de indivíduos com DM2, DCV estabelecida e idade igual ou superior a 65 anos.

Atualmente, o PCDT de diabetes melito tipo 2 recomenda que os pacientes que não atingirem controle glicêmico com as doses máximas toleradas de metformina associada a sulfonilureia e que não atendam aos critérios para iniciar dapagliflozina iniciem o tratamento com insulina. Entretanto, para o controle do DM2 é necessário não somente o controle glicêmico, mas também o controle de outros fatores de risco que podem resultar em eventos cardiovasculares e renais. Assim, o demandante refere que a dapagliflozina pode ser uma opção de tratamento necessária no Sistema Único de Saúde, sobretudo por sua eficácia demonstrada na redução de eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas e eventos renais em pacientes com DM2.

A evidência disponível é proveniente de seis ECR e um estudo observacional e sugere que dapagliflozina combinada a tratamento padrão seja superior ao tratamento padrão isolado ou outros antidiabéticos para melhora em fatores de risco cardiovasculares, promovendo redução significativa de hemoglobina glicada (qualidade moderada), redução de peso corporal (qualidade moderada) e redução de pressão arterial sistólica (qualidade alta), além de resultar em redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (qualidade alta para ECR e moderada para estudo observacional). Não foram observadas diferenças entre os grupos no que diz respeito a redução de eventos cardiovasculares maiores (qualidade alta para ECR e moderada para estudo observacional) ou mortalidade por todas as causas (qualidade moderada). Um ECR avaliou progressão de doença renal, evidenciando redução significativa favorável à tecnologia em avaliação.

Quanto aos desfechos de segurança, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à frequência de hipoglicemia grave (qualidade alta em ECR e moderada em estudo observacional), hipoglicemia ou infecção do trato urinário (qualidade baixa). Entretanto, maior proporção de pacientes que utilizaram dapagliflozina apresentaram infecção genital (qualidade baixa) e descontinuaram tratamento por eventos adversos (qualidade moderada). Por sua vez, no grupo placebo a frequência de eventos adversos graves foi superior em relação ao grupo dapagliflozina (qualidade moderada).

Deve-se apontar que os estudos apresentaram grande variabilidade quanto ao tempo de seguimento e às características da população incluída, o que pode explicar a heterogeneidade estatística observada em algumas meta-análises conduzidas pelo demandante e pela parecerista. Ademais, a evidência disponível, embora seja específica para pacientes com fatores de risco cardiovasculares ou DCV estabelecida, não foi específica para segunda intensificação de tratamento. No que diz respeito à idade, somente um estudo apresentou resultados estratificados por idade (inferior ou maior ou igual a 65 anos) considerando somente pacientes com doença cardiovascular estabelecida, sendo que dapagliflozina resultou em redução significativa de HbA1c, peso corporal e pressão arterial sistólica em indivíduos com idade inferior a 65 anos.

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade baseada num modelo de microssimulação. As estratégias analisadas foram dapagliflozina + tratamento padrão vs. tratamento padrão, em um horizonte temporal de 40 anos, sendo que cada ciclo teve duração de seis meses. Foram considerados custos de aquisição de medicamentos, custos de eventos adversos e complicações; para desfechos de saúde, foram incluídos fatores de risco cardiovasculares e eventos cardiovasculares. No caso-base, que considerou uma taxa de desconto de 3,5%, a RCEI foi de R\$ 4.674,15/QALY ganho. Na análise de sensibilidade determinística, os fatores que mais influenciaram o modelo foram idade, taxa de desconto e custo de eventos. A análise de sensibilidade probabilística evidenciou que a dapagliflozina seria custo-efetiva em 93,3% das iterações. Finalmente, a análise de impacto orçamentário, com base na demanda epidemiológica evidenciou que com uma taxa de difusão de 40% a 90%, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de cerca de 334,4 milhões de reais.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para a Perspectiva do Paciente durante o período de 13/07/2022 a 24/07/2022 e 16 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 participante relatou que foi diagnosticada com hipotireoidismo quando tinha aproximadamente 20 anos, com hipertensão aos 28 anos, dislipidemia aos 40 anos e que teve o diagnóstico de DM2 aos 44 anos. Tem histórico familiar de DM2 e de problemas cardiovasculares. Iniciou o tratamento para DM2 com metformina e informou que apresentava muitos efeitos colaterais com seu uso, como intolerância gástrica.

Em 2019 a paciente teve um câncer de mama e precisou fazer cirurgia e radioterapia. Em 2020, após o término do tratamento de radioterapia, passou a introduzir a dapagliflozina para controle da glicemia e da hipertensão. Assim, fazendo uso da dapagliflozina desde abril de 2020, ela teve uma redução significativa de sua pressão arterial, possibilitando a redução da quantidade de outros medicamentos que usava, como a losartana (de 2 comprimidos de 50 mg, passou a fazer uso de somente um). Ela indicou que inicialmente houve uma redução da dosagem, ela tomava 50 mg de losartana de 12 em 12 horas, depois passou a fazer uso de 50 mg pela manhã e 25mg a noite e hoje só utiliza 50 mg ao dia. Além disso, também informou que apresentou redução de peso e das dores nos membros inferiores, que apresentava devido a um edema. Hoje tem um índice de massa corpórea menor de 25.

Com relação aos efeitos adversos, contou que apresentou boa tolerância, seja na administração da dapagliflozina associada à metformina ou na administração dos dois medicamentos em comprimidos separados. Não apresentou infecção genital, hipoglicemia, interação medicamentosa (inclusive com os medicamentos para o tratamento do câncer de mama), retinopatia, e sua função renal está normal. Indicou que sua qualidade de vida melhorou significativamente após o uso da dapagliflozina.

Em relação ao custo do tratamento com a dapagliflozina, apontou que é o principal problema, pois o valor sobe constantemente. Quando iniciou o tratamento em 2020, custava em torno de R\$120 reais e, atualmente, o valor gira em torno de R\$ 209. Ela indicou que, como não tem doença cardiovascular instaurada, não consegue adquirir o medicamento pelo SUS. Faz a compra por conta própria e se preocupa com os outros pacientes que podem precisar da dapagliflozina, mas não tem condições financeiras de adquiri-lo.

A representante também relatou o caso da suplente do tema, informando que ela também é diabética há aproximadamente nove anos, sem doença cardiovascular instalada, e desde a introdução da dapagliflozina em associação com a metformina, seus exames estão todos dentro dos parâmetros normais. Além disso, a suplente

considera que o medicamento é eficaz e seguro e que há uma melhoria em sua qualidade de vida a partir de seu uso.

Quando a representante titular foi questionada sobre a intolerância gástrica no uso da metformina de forma isolada, indicou que quando iniciou a associação com a dapagliflozina teve significativa melhora nesse sintoma.

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

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Durante a deliberação foram discutidos aspectos referentes ao comparador utilizado, em que foi questionada possível resultados quando comparado comparação com insulina, embora não haja estudos avaliando essa comparação para a população de interesse; eficácia da dapagliflozina para além do controle glicêmico; e a escolha do desfecho de saúde utilizado na análise de custo-efetividade. Após votação, por maioria simples, o Plenário decidiu encaminhar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar favorável a incorporação da dapagliflozina para o tratamento de DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

13. CONTRIBUIÇÕES DE CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública de nº 088 ficou disponível no período de 06/12/2022 a 26/12/2022. Foram recebidas 570 contribuições, sendo 361 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 209 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Cartas com propostas de preço de tecnologias foram enviadas à Conitec via e-mail e analisadas em conjunto com as contribuições de consulta pública.

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.

Para as contribuições técnico-científicas, 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. Para as contribuições de experiência e opinião, foi realizada uma análise de conteúdo temática qualitativa das informações trazidas no formulário de consulta pública com base na distinção dos segmentos sociais participantes (pacientes; familiares, amigos ou cuidadores; profissionais de saúde; organizações da sociedade civil e pessoas interessadas). Na fase inicial da análise foi realizada uma primeira leitura dos dados e na segunda fase procedeu-se à identificação dos núcleos temáticos e à codificação com utilização do software New NVivo®. Os critérios de codificação foram: 1. Identificar os argumentos utilizados pelos participantes da consulta para justificar a incorporação ou não da dapagliflozina no SUS; 2. Identificar as experiências positivas e negativas com o medicamento e com outras tecnologias e 3. Identificar os núcleos temáticos emergentes que porventura surjam no processo de consulta. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos sociais participantes da pesquisa, na busca de similaridades e diferenças e interpretando os resultados no diálogo com as evidências científicas do medicamento. As variáveis qualitativas da Consulta Pública nº 88/2022 foram descritas por meio de frequências simples e relativa.

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Dentre as 361 contribuições enviadas, 277 apresentaram comentários e puderam ser analisados. Considerando-se a totalidade das contribuições, 99% acham que a dapagliflozina deve ser incorporada ao SUS. A caracterização dos participantes e a análise das contribuições serão apresentadas a seguir.

13.1.1 Perfil dos participantes

A maior parte das contribuições técnico-científicas foram realizadas por profissionais da saúde (93,5%). Os participantes foram em sua maioria do sexo feminino (56%), auto declarados brancos (76%), com idade entre 40 e 59 anos (47%) e provenientes da região Sul do País (56%). Maior detalhamento das características dos participantes pode ser visto no **Quadro 13**.

Quadro 13. Perfil dos participantes da CP nº 88/2022 em formulário técnico-científico.

Característica	N (%)
Sexo	
Feminino	203 (56)
Masculino	158 (44)
Cor ou etnia	
Amarelo	12 (3)
Branco	273 (76)
Indígena	0 (0)
Pardo	73 (120)
Preto	3 (1)
Faixa etária	
Menor 18	0 (0)
18 a 24	10 (3)
25 a 39	125 (38)
40 a 59	153 (47)
60 ou mais	38 (12)
Regiões brasileiras/ país estrangeiro	
Norte	81 (23)
Nordeste	56 (16)
Sul	201 (56)
Sudeste	18 (5)
Centro-Oeste	0 (0)
País estrangeiro	0 (0)
Tipo de contribuição	
Paciente	54 (15)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	23 (6)
Profissional da saúde	263 (74)
Interessado no tema	14 (4)
Especialista no tema do protocolo	0 (0)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Secretaria Estadual de Saúde	0 (0)
Secretaria Municipal de Saúde	0 (0)
Sociedade Médica	0 (0)

Característica	N (%)
Outra	0 (0)

13.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

Os comentários categorizados de acordo com seu teor. Embora somente alguns exemplos tenham sido apresentados para ilustrar cada categoria, ressalta-se que todos foram lidos em sua integralidade e considerados nesta análise. Os principais temas dentro de cada bloco (comentários gerais, evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário) são apresentados a seguir. Destaca-se que as contribuições que opinaram que o medicamento não deve ser incorporado ao SUS não apresentaram comentários nem enviaram anexos.

Comentários gerais

Neste bloco foram feitos diversos comentários a respeito da eficácia e da segurança da dapagliflozina, observadas em estudos clínicos e na prática clínica:

“Medicação dapagliflozina muito eficaz para tratamento do diabetes tipo 2, com segurança cardíaca e renal, evitando complicações crônicas do diabetes.”

“TENHO PARENTES E AMIGOS COM DIABETES QUE MELHORARAM DE QUALIDADE DE VIDA COM DAPAGLIFLOZINA E NÃO FORAM MAIS PARA INTERNAÇÃO HOSPITALAR QUE IAM FREQUENTE.. MÉDICO FALOU ONTEM QUE ATÉ A DIÁLISE NÃO VAI SER NECESSÁRIA. UMA BENÇÃO COM ESTE MEDICAMENTO.”

“A incorporação da Dapaglifosina aos pacientes irá atender uma necessidade de melhora do índice glicêmico, da função e preservação da função renal e cardioprotecao! Reduzindo necessidade de outros fármacos e internações e melhora na qualidade de vida”

“É de extrema importância termos a empaglifozina em nosso arsenal terapêutico. Visando aumento da sobrevida e da qualidade de vida dos nossos pacientes, além de redução de de gastos com internações e complicações relacionadas a doenças cardiovasculares e renais.”

“Uso de dapagliflozina para pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular é capaz de controlar a glicemia e prevenir/tratar complicações micro e macrovasculares. O acesso amplo a essa terapia de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida das pessoas.”

“Todos os estudos mostram os inúmeros benefícios aos pacientes fato que comprovamos na prática”

“Já esta bem estabelecido os inumeros beneficios dos inibidores da SGLT2 em pacientes com diabetes, doença renal crônica, insuficiência cardíaca, reduzindo mortalidade e avanço de doença, dando mais anos de vida e reduzindo hospitalizacoes por descompensação”

De fato, as evidências obtidas a partir de ensaios clínicos randomizados e um grande estudo observacional mostraram maior redução de hemoglobina glicada, peso corporal, pressão arterial sistólica, hospitalização por IC ou morte CV e de progressão

de doença renal com dapagliflozina + tratamento padrão quando comparado ao tratamento padrão isolado. Qualidade de vida, embora tenha sido mencionada em alguns comentários, não foi avaliada nos estudos identificados.

Alguns comentários versaram a respeito da superioridade da dapagliflozina em relação a outras classes medicamentosas. Entretanto, considerando-se os medicamentos disponíveis atualmente no SUS e os critérios de seleção considerados na revisão, estas comparações não foram verificadas.

“A dapagliflozina é um remédio extremamente importante no controle da diabetes e uma opção mais segura para os pacientes em relação a alguns medicamentos já existentes. Além disso, a dapagliflozina trata-se de um medicamento que também trás benefícios cardiovasculares e renais associados.”

“A dapagliflozina é uma medicação que traz mais benefícios que todas as outras classes de antidiabéticos orais, incluindo proteção cardíaca e renal em pacientes de todas as idades”

“Essa medicação além de controle mais eficaz do diabetes do que outras classes, tem pouca chance de eventos adversos/efeitos colaterais, ajuda na perda de peso e tem custo relativamente baixo.”

Foram feitos comentários a respeito da necessidade de ampliar o uso da dapagliflozina para pacientes mais jovens, visto que poderiam obter maior benefício por meio da prevenção de complicações cardiovasculares e renais. Destaca-se que, entre os estudos identificados, apenas dois estudos apresentaram análises estratificadas para pacientes com idade igual ou superior a 65 anos e inferior a 65 anos, sendo um para pacientes com fatores de risco cardiovasculares e outro para pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Não foram realizados testes estatísticos comparando estes dois grupos, embora os resultados sugiram que pacientes com idade maior ou igual a 65 anos possam ter maior benefício para redução de PA sistólica.

“Muitos pacientes estão abaixo dos 65 anos para entrar no programa atual e, caso não consigam conter o avanço da DM2 até esta idade, morrerão antes de poder usufruir deste medicamento. Aumentar a expectativa de vida com maior qualidade é o objetivo da medicina e do SUS!”

“A redução da idade para uso da dapagliflozina faz muito mais sentido para redução do risco cardíaco e renal em pacientes com diabetes. Sabemos que quanto mais precoce a intervenção, maior o benefício.”

“trata-se de medicação com vários efeitos benéficos comprovados que ajudam a prevenção de doenças como Insuficiência Renal crônica e que deve ser utilizada o mais precocemente possível com a finalidade de evitar o surgimento e não somente retardar a evolução. Prevenir é mais eficiente do que tratar”

“MUITOS pacientes são beneficiados antes dos 65 anos. Quando liberadas para pacientes após os 65 anos, em sua grande maioria, já há múltiplas complicações e muito alto risco de internações. Incorporando a medicação para pacientes mais jovens, invariavelmente teremos menos gastos com internações.”

“O benefício da dapagliflozina no controle glicêmico e na redução de risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com doença cardiovascular

estabelecida é visto em pacientes mais jovens, com idade inferior a 65 anos, justificando a sua incorporação no SUS nessa faixa etária também”

“Os inibidores de SGLT2 demonstraram eficácia na redução de risco cardiovascular para pacientes inclusive em prevenção primária e com idades mais baixas. Seria injusto deixar a aprovação somente para pacientes acima de 65 anos, já que os grandes beneficiados são os que tem expectativa de vida maior.”

Também foi comentado a respeito dos benefícios para pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica, com ou sem DM2. Assim como mencionado anteriormente neste Relatório, a avaliação e deliberação fora feitas separadamente, de modo que neste momento, somente está sendo avaliada a ampliação de uso para indivíduos com DM2, em necessidade de segunda intensificação com risco CV ou com DCV estabelecida entre 40 e 64 anos. Os estudos DAPA-CKD e DAPA-HF, citados em alguns comentários, foram considerados nas avaliações para outras indicações e não necessariamente incluíram pacientes com DM2.

“Sou médico nefrologista e os pacientes de alto risco com proteinúria beneficiariam muito c/ dapagliflozina na redução de progressão da doença renal, mesmo com idades inferiores a 65 anos e sem doença cardiovascular estabelecida, como evidenciado c/ estudo DAPA-CKD (redução de 39 %)”

“Medicamento de extrema importante no tratamento do paciente diabético, paciente com insuficiência cardíaca ou doença renal, sendo que pode ser utilizado para as 3 patologias”

“Medicação em estudos bem controlados como DAPA-HF mostrou redução de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca além de redução do risco por infarto”

“A droga demonstrou benefício em pacientes com Insuficiência Cardíaca tanto em pacientes diabéticos quanto não diabéticos e agora é indicação classe I.”

“É urgente a disponibilidade da DAPA para os portadores de ICFe e ICFe pois temos grau de recomendação e evidências I-A (quatro grandes estudos - randomizados, duplo cego.”

Outro tema bastante comum entre os comentários diz respeito ao alto custo de medicamento para a população e consequente dificuldade de acesso:

“Dapagliflozina é um medicamento considerado de alto custo para a maioria dos brasileiros e um medicamento altamente eficaz para o tratamento da diabetes, além de atuar como cardio e nefro protetor. Medicamento excelente”

“É um excelente remédio, tomo a alguns anos, mas as vezes não consigo adquirir pelo custo dele. A incorporação ajudaria pelo menos a subdidi-lo. Mas sem limite de idade”

“Muitos pacientes têm a necessidade de um melhor controle, porém não tem acesso ao medicamento, sendo importante a incorporação ao SUS”.

“E a forma mais humana do governo ajudar a classe de baixa renda a ter condições de cuidar da saúde.”

“A incorporação da Dapagliflozina proporcionará aos pacientes com DM2 acesso equitativo aos benefícios de um tratamento digno, como possibilitará o retorno às atividades laborais e, ainda, poderá compartilhar de momentos de convívio com qualidade junto aos seus familiares e amigos.”

A ação benéfica da dapagliflozina no controle glicêmico, doença macrovascular, insuficiência cardíaca, doença macrovascular e microvascular secundária ao diabetes mellitus faz dessa substância medicamento obrigatório para maioria dos diabéticos. O custo é fator limitante para uso.

Benefícios comprovados, o medicamento é prescrito pelos endocrinologistas e cardiologistas diante do quadro cardíaco do Diabético. Grande frustração de paciente já debilitado quando vê o alto custo do medicamento. Muitos não conseguem aderir. Precisa ajuda de uma política pública.

Alguns comentários referiram ainda que o uso da dapagliflozina poderá resultar em potenciais economias de recursos, considerando redução em internação por IC e prevenção de outras complicações:

“A dapagliflozina é uma medicação altamente eficaz no controle do diabetes e prevenção secundária de eventos associados à doença. Seu uso pode impactar positivamente nos gastos públicos futuros relacionados a diálise, internações por insuficiência cardíaca e eventos graves secundários ao diabetes.”

“O remédio é boa farmaco economia: ajuda a lentificar progressão doença renal, trata ICC e diabetes. Tem reduzido progressão para diálise.”

“Medicação que não só trata o diabetes, como previne lesões renais, controla pressão arterial e insuficiência cardíaca. Reduzirá custo ao SUS por reduzir progressão do diabetes e reduzir complicações com alto custo ao governo, como insuficiência renal dialítica, amputação de membros...”

Por fim, comentou-se sobre a necessidade de ampliar o arsenal terapêutico e o número limitado de medicamentos para o controle do DM2:

“Temos poucas opções de medicamentos para tratamento de Diabetes no SUS. A Dapagliflozina seria importante na redução de risco cardiovascular dos pacientes com DM2.”

“O SUS precisa dar mais suporte aos pacientes com diabetes tipo 2, com esse e outros medicamentos, bem como prevenção e conscientização.”

“Hoje o SUS só oferece opções mais antigas para o tratamento do diabetes, doença que apresenta múltiplos mecanismos a serem controlados, e que pode levar à cardiopatia e disfunção renal a dapagliflozina seria uma excelente opção para tratamento desses pacientes, a fim de evitar as complicações.”

“Amplios benefícios para pacientes com alterações renais associado a maior controle de diabetes em associação com metformina que já na rede. População demanda URGENTE maior controle e acesso a medicação”

Evidências clínicas

De modo geral, neste bloco foram feitos comentários acerca dos benefícios clínicos da dapagliflozina, semelhante aos apresentados nos comentários gerais. Os resultados relatados nos estudos foram corroborados pelas observações na prática clínica dos profissionais de saúde e pelas experiências dos pacientes com o medicamento.

“Melhora significativa após 28 dias de início do tratamento, diminuição de peso, diminuição de reinternação, melhor qualidade de vida.”

“No consultório e hospitais, na prática clínica, vemos impacto positivo no controle glicêmico e poucos efeitos colaterais”

“Trabalhando nas redes pública e privada, tenho tido resultados muito consistentes de melhora do padrão hemodinâmico, redução dos sintomas, melhora da classe funcional do paciente e redução da hemoglobina glicada com poucos efeitos colaterais.”

“Graças aos medicamentos orais glifage xr, nesina e dapagliflozina, tenho conseguido manter a diabetes controlada há 15 anos sem nunca ter sido internada,”

Também foram feitos comentários a respeito das recomendações feitas em outras diretrizes e consensos nacionais e internacionais acerca do uso da dapagliflozina, corroborando com as informações apresentadas na seção de tratamento recomendado do presente Relatório. Ressalta-se, entretanto que este tipo de material auxilia na contextualização da demanda e do tratamento, mas não é utilizado para fornecer dados para a revisão sistemática.

“Várias publicações comprovando os benefícios cardiovasculares, inclusive já sendo recomendado pelas maiores sociedades de Diabetes do mundo como a primeira escolha em pacientes com DM e alto risco cardiovascular.”

“Os principais consensos de tratamento de diabetes do mundo já colocam os i-SGLT2 como drogas efetivas e seguras, do ponto de vista cardiovascular, fato ainda controverso em relação às sulfonilureias. Logo há maior benefício clínico potencial no uso mais difundido dos i-SGLT2 em detrimento às sulfas”

“Diretrizes brasileiras de insuficiência cardíaca de 2021, Diretriz europeia de insuficiência cardíaca de 2021, Diretrizes americanas de insuficiência cardíaca de 2022”

Ainda, nesta seção foram apresentadas algumas referências entre comentários, as quase são apresentadas no **Quadro 14**. O conteúdo integral dos comentários pode ser visto no site da Conitec.

Quadro 14. Publicações citadas no bloco de evidências clínicas da CP nº 88/2022.

Referência	Elegibilidade	Justificativa
Brasil, 2020	Não	PCDT do diabetes melito tipo 2
Fidler et al., 2011	Não	Overview sobre hipoglicemia
McMurray et al., 2019*	Não	Estudo sobre dapagliflozina para tratamento de insuficiência cardíaca com ou sem diabetes melito tipo 2 (DAPA-HF)
Heerspink et al., 2020*	Não	Estudo sobre dapagliflozina para tratamento de doença renal crônica com ou sem diabetes melito tipo 2 (DAPA-CKD)
Wiviott et al., 2018	Não	Estudo incluído no Relatório previamente à consulta pública
Schechter et al., 2022	Não	Sumário para pacientes do estudo DAPA-CKD
Bahia et al., 2019	Não	Artigos sobre carga econômica do diabetes em 2014 (prévio ao registro da dapagliflozina no Brasil)
Nerbass et al., 2022	Não	Artigo que apresenta dados sobre diálise no Brasil em 2020. Não menciona dapagliflozina
Dash e Leiter, 2019	Não	Artigo sobre risco cardiovascular residual em pacientes com diabetes. Não menciona dapagliflozina

*Estudos considerados em avaliação da dapagliflozina para tratamento de insuficiência cardíaca e doença renal crônica, enviados em diferentes submissões pelo demandante.

Avaliação econômica

Neste bloco, a maioria das contribuições foi a respeito da potencial economia ao SUS considerando-se a prevenção de complicações do DM2, o alto custo do medicamento e sua incorporação para que a população tenha acesso gratuito ou com desconto.

“Abrangerá uma ampla gama de pacientes cuja relação custo- despesa terá marcante impacto”

“A droga pode reduzir a internação dos pacientes com insuficiência cardíaca, contudo no SUS o impacto maior seria se a medicação saísse gratuita e não com desconto. Ainda tenho muitos pacientes que não conseguem pagar o preço mesmo com o desconto de mais de 50% para os maiores de 65 anos.”

“Prevenir complicações é sempre mais barato que tratar os agravantes. AVC infarto e amputações causados pelo DM2 custam muito!”

“Na prática clínica, boa parte dos pacientes com DM2 em uso de metformina, sulfas e insulinas no SUS estão com Glicemias fora do alvo e muitos tem alto risco Cardiovascular. Proporcionar a essas pessoas uma nova tecnologia pode evitar internações hospitalares e mortes, e reduzir custos no SUS.”

“O alto custo do remédio faz com que muitos nsi tenham acesso. Eu mesma não consigo comprar todo mês.”

“O medicamento é caro e só chega a uma pequena parte da população com a implementação no SUS poderá alcançar a todos os necessitados”

“Quanto mais pessoas tiverem acesso a essa medicação, poderão tratar de forma correta a insuficiência cardíaca e o diabetes, diminuindo muito o risco cardiovascular e as complicações destas doenças, proporcionando menor número de pessoas que precisem de serviços médicos e ou auxílio doença do governo.”

“... Dividir o valor do medicamento com o usuário do SUS e muito melhor do que a judicialização do medicamento ou uso via processo administrativo de medicamentos de alto custo.”

“Custo-efetividade muito favorável se for considerado o numero de eventos reduzido, tanto redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca quanto de diálises”

Um participante referiu que o medicamento deveria ser incorporado para indivíduos com os mesmos critérios de inclusão considerados no estudo DECLARE, sendo que nesse contexto o medicamento se torna custo-efetivo. Comentários adicionais ou estudos que apoiem esta afirmação não foram apresentados.

“A meu ver, devemos incorporar no SUS o medicamento citado, seguindo exatamente os mesmos critérios usados no principal estudo clínico (DECLARE Trial). Em outras palavras: a partir dos 40 anos de idade em pessoas com DM2 e em prevenção secundária.

É exatamente neste contexto que a referida medicação torna-se custo-eficaz. Deixa de ser um custo e passa a ser um investimento.”

Uma contribuição, enviada pela demandante AstraZeneca esclareceu alguns pontos a respeito da análise submetida. Maiores informações foram apresentadas em anexo, o qual será comentado posteriormente.

“No modelo, a qualidade de vida foi modelada em termos de QALYs, desfecho recomendado pela CONITEC. Os decréscimos na utilidade associados à hipoglicemia, eventos adversos e descontinuação, bem como complicações do DM2, doença renal crônicas e insuficiência cardíaca foram considerados.”

Alguns comentários citaram ainda alguns estudos e publicações a respeito da custo-efetividade da dapagliflozina em diferentes contextos. Esses estudos, entretanto, não seriam elegíveis para o presente Relatório por não atenderem a um ou mais critérios de seleção previamente mencionados (**Quadro 15**).

Quadro 15. Publicações citadas no bloco de avaliação econômica da CP nº 88/2022.

Referência	Elegibilidade	Justificativa
Fidler et al., 2011	Não	Overview sobre hipoglicemia
Rojas et al., 2016	Não	Resumo de estudo de custo-efetividade da dapagliflozina comparada à glibenclamida, ambas em associação com metformina, no contexto do sistema de saúde chileno
ANAD, 2022	Não	Publicação comentando estudo de custo-efetividade da dapagliflozina para doença renal crônica com base no estudo DAPA-CKD
Ávila, 2020	Não	Publicação comentando estudo de custo-efetividade da dapagliflozina para insuficiência cardíaca com base no estudo DAPA-HF

Impacto orçamentário

A maior parte das contribuições mencionou o alto custo do medicamento, o que o torna inacessível à população de baixa renda, além da potencial economia de recursos considerando-se o benefício clínico em prevenção de complicações. Outros mencionaram ainda manutenção da produtividade na sociedade.

“É uma medicação cara, poucas pessoas têm acesso”

“o medicamento possui custo alto nas farmácias e drogarias, muitos não tem condições orçamentárias para a compra”

“Maior controle glicêmico, redução de internações por insuficiência cardíaca e melhora do prognóstico em doença renal crônica. Tais fatos levam a grande economia no médio e longo prazo.”

“Menor uso dos pacientes a atenção secundária e terciária por controle de doença, logo, apesar do impacto em subsídios, diminuirá em outros setores.”

“Ter a dapagliflozina disponível no SUS possibilitaria que um número muito maior de diabéticos tenha acesso a esse fármaco ..A dapagliflozina sabidamente contribui para controle do diabetes e suas complicações cardiovasculares. Evitaremos internações e invalidez”

“Gastos médicos do SUS decorrentes de complicações posteriores são geralmente MUITO superiores aos gastos com medicações para manutenção e prevenção de complicações. Maior controle da diabetes e melhores condições de vida também reduzem dificuldades para o cidadão se manter produtivo na sociedade.”

Um estudo de custo-efetividade comparando dapagliflozina a cuidado padrão para tratamento de insuficiência cardíaca foi mencionado entre os comentários (Parizo

et al., 2021). Este estudo, entretanto, não atende aos critérios de seleção do presente Relatório por incluir população diferente da considerada na demanda, além de ser um estudo de avaliação econômica desenvolvido para outro contexto e perspectiva, tendo validade externa limitada.

A empresa demandante enviou informações adicionais acerca do impacto orçamentário estimado considerando-se as recentes decisões de incorporação da dapagliflozina para pacientes com IC e DRC, havendo redução do valor inicialmente estimado. Informações mais detalhadas foram apresentadas em anexo, que será comentado posteriormente.

“Considerando as recentes incorporações de dapagliflozina para DRC e ICFeR, a AIO teria uma redução de pelo menos 33% vs impacto orçamentário anteriormente enviado. Isto considerando que cerca de 10% dos pacientes com DM2 têm ICFeR e 33% DRC (eGFR <60 mL/min/1.73 m² ou UACR =30 mg/g).”

Por fim, um comentário sugeriu considerar redução de outros eventos no cálculo do impacto orçamentário, visto que essas complicações também resultam em custos elevados para o SUS. Destaca-se, entretanto, que no presente Relatório, as meta-análises não evidenciaram diferenças significativas entre as alternativas analisadas para os desfechos sugeridos e, comparando-se os cenários atual e de referência, provavelmente teriam pouco impacto nas estimativas.

“Sugerimos que o impacto orçamentário da presente ampliação de incorporação da dapagliflozina seja avaliado levando-se em conta a redução das hipoglicemias graves, os “MACE” (Major Adverse Cardiovascular Events) nos pacientes entre 40 e 65 anos de idade e outros desfechos (documento anexo).”

Contribuições para além dos aspectos citados

Neste bloco, muitos comentários reforçaram os benefícios clínicos da dapagliflozina e a opinião de que o medicamento deve ser incorporado. Outros mencionaram os objetivos do tratamento, o direito à saúde e as recomendações de outras diretrizes internacionais, as quais foram mencionadas na seção de tratamento recomendado do presente relatório.

“Qualidade de vida, melhora da longevidade são os principais objetivos do tratamento e controle da DM2”

“Saúde é direito de todos”

“As últimas diretrizes conjuntas das Sociedades Norte-Americana e Europeia de Diabetes apontam para o favorecimento de terapias hipoglicemiantes que promovam perda de peso e melhora glicêmica sem aumento de hipoglicemias em pacientes com diabetes tipo 2 portadores de complicações cardíaco-renais.”

Um comentário mencionou a empagliflozina, que pertence à mesma classe medicamentosa e com efeitos semelhantes, podendo haver concorrência e possível

redução de impacto. Ressalta-se que a empagliflozina foi avaliada em 2020 pela Conitec, juntamente à dapagliflozina e sua incorporação não foi recomendada. Deste modo, não é possível negociar preços de acordo com a disponibilidade de outro medicamento para a mesma indicação.

“A empagliflozina também tem efeitos semelhantes e poderia haver uma concorrência de preços visando reduzir o impacto orçamentário.”

Por fim, um comentário versou a respeito das limitações do tratamento atualmente disponibilizado pelo SUS e a necessidade de tratamentos adicionais:

“Apesar das terapias disponíveis no SUS, a maior parte dos pacientes com DM2 permanece sem controle adequado da glicemia e com risco de eventos CV e renal. Terapias que reduzam a glicemia, bem como diminuam os fatores de risco e o risco de eventos cardiovasculares beneficiaria muitos pacientes.”

Anexos

Adicionalmente aos estudos mencionados anteriormente, foram enviados 14 anexos, sendo cartas de posicionamento, artigos e fotos de prescrições médicas ou resultados de exames laboratoriais. Com exceção das prescrições e dos exames, todos os documentos foram avaliados e serão comentados a seguir.

Quatro publicações em revistas científicas foram anexadas, mas não atenderam aos critérios de seleção adotados na revisão sistemática conduzida no presente relatório ou no dossiê submetido pelo demandante. Desse modo, esse conjunto de artigos não forneceu evidências adicionais para serem integradas à análise (**Quadro 16**).

Quadro 16. Estudos anexados na CP nº 88/2022.

Referência	Elegibilidade	Justificativa
Gavina, Heitor e Monteiro, 2019	Não	Publicação secundária relatando os resultados do estudo DECLARE-TIMI 58. Artigo original considerado no relatório previamente à consulta pública.
Parizo et al., 2021	Não	Estudo de custo-efetividade comparando dapagliflozina a cuidado padrão para tratamento de insuficiência cardíaca. Inclui população diferente da considerada na demanda; avaliação econômica desenvolvida para outro contexto e perspectiva, tendo validade externa limitada.
Dixit et al., 2021	Não	Guia para implementação de quatro classes de medicamentos para tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (incluindo inibidores de SGLT-2, à qual a dapagliflozina pertence)
Vidas et al., 2017	Não	Carta ao editor apresentando um caso de hipercalcemia induzida por dapagliflozina.

As cartas de posicionamento enviadas reforçaram a opinião de que a dapagliflozina deve ter seu uso ampliado conforme a solicitação. Foram mencionados dados apresentados no próprio Relatório de Recomendação, com contextualização e impacto da doença, recomendações de outras agências de ATS e diretrizes de

tratamento, além de reforçar os benefícios clínicos da dapagliflozina. Também foram citados estudos adicionais que, considerando os critérios de seleção adotados, não seriam elegíveis para integrar o corpo de evidências (meta-análises agregando dados de diferentes inibidores de SGLT-2, diretrizes de tratamento, estudos para pacientes com DRC – DAPA-CDK ou insuficiência cardíaca – DAPA-HF ou estudos que avaliaram outros inibidores de SGLT-2).

Instituições que se posicionaram a favor da ampliação de uso da dapagliflozina:

- Coalização Vozes do Advocacy – Associação Botucatuense de Assistência ao Diabético
- Sociedade Brasileira de Cardiologia
- Instituto Lado a Lado pela Vida
- Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo
- Sociedade Brasileira de Diabetes
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
- Sociedade Brasileira de Nefrologia
- Associação de Diabetes Juvenil - Diabetes Brasil
- Associação Nacional de Atenção ao Diabetes
- Federação Nacional de Associações e Entidades de Diabetes

Cabe destacar que algumas cartas mencionam que o tratamento atualmente recomendado por diferentes diretrizes vai além do controle glicêmico e que a insulina basal não tem efeito sobre desfechos cardiovasculares ou sobre a pressão arterial. No presente relatório não foram encontrados estudos que compararam, direta ou indiretamente, a dapagliflozina à insulina quanto a desfechos cardiovasculares.

“Dentro do escopo da presente consulta pública, cabe trazer alguns dados relevantes sobre as diferentes estratégias para o controle glicêmico no DM2, devendo-se ressaltar, a princípio, que o enfoque “glucocêntrico” vem perdendo protagonismo nas últimas diretrizes internacionais, tendo em vista as ações e os efeitos extra-glicêmicos dos tratamentos hipoglicemiantes modernos sobre desfechos clínicos da mais alta relevância, como ocorre especificamente com os agonistas dos receptores do GLP1 e os inibidores do Transportador Sódio- Glicose (iSGLT2). Assim é que o tratamento da hiperglicemia com insulina basal tem efeito neutro sobre os desfechos cardiovasculares (1, 2), em contraste com as evidências robustas dos estudos de desfechos “duros” cardiovasculares e renais com a dapagliflozina/iSGLT2 (8).”

“O diabetes tipo 2 é um importante fator de risco para complicações macro e microvasculares. Ao longo dos anos, a estratégia terapêutica para o diabetes tipo 2 vem evoluindo progressivamente, do controle glicêmico exclusivo como meta para abordagens centradas no paciente, considerando o risco de doença cardiovascular (DCV), doença renal crônica (DRC) e insuficiência cardíaca (IC). Essa nova visão baseia-se principalmente na introdução de novos medicamentos, como é o caso dos inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (iSGLT2), que foram os primeiros a demonstrar benefício prognóstico em pacientes com complicações do diabetes.”

“Não há grandes estudos comparativos na literatura comparando a eficácia hipoglicemiante entre a insulina basal e a Dapagliflozina/iSGLT2. Contudo, há evidências robustas que favorecem estas últimas quanto à segurança terapêutica em relação ao ganho de peso e à incidência de hipoglicemia (3, 4, 5, 6). Além disso, a dapagliflozina/iSGLT2 possuem efeitos redutores da pressão arterial (4, 7), o que não ocorre com a insulino terapia.”

Uma das cartas menciona a restrição feita ao uso da dapagliflozina na avaliação feita pela Conitec em 2020 e as limitações do tratamento atualmente disponível no SUS.

“Em 2020 a dapagliflozina foi avaliada pela Conitec, tendo sido recomendada sua incorporação para o tratamento de DM2, de modo que o PCDT preconiza seu uso para indivíduos com idade \geq 65 anos e DCV estabelecida, tais como infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%, e que não atingiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia.

A SONESP considera que foi um avanço, mas que restringiu o uso a um pequeno grupo de pacientes, deixando os demais sem acesso a uma classe de medicamentos amplamente estudada que mostrou inequívocos benefícios para pacientes com diabetes.

(...)

Embora tenhamos vários medicamentos hipoglicemiantes orais disponíveis no SUS, nenhum deles tem esse perfil de eficácia e segurança na proteção renal e cardiovascular.”

A **AstraZeneca**, empresa fabricante do medicamento, enviou anexo contendo esclarecimentos para os principais questionamentos feitos durante a deliberação inicial e apresentando informações adicionais, incluindo nova estimativa de impacto orçamentário considerando a recente incorporação da dapagliflozina para o tratamento de indivíduos com IC e DRG.

Considerando-se o questionamento sobre os benefícios de dapagliflozina além do controle de glicemia vs. as terapias disponíveis no SUS, a empresa citou os seguintes apontamentos, dentre outros:

“Atualmente, a dapagliflozina tem em sua bula, aprovada pela ANVISA e outras agências regulatórias, a indicação não apenas para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, (isoladamente ou em combinação com outros fármacos antidiabéticos, inclusive insulina), mas também para prevenção de desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (1). O benefício é válido não apenas para pacientes que já possuem insuficiência cardíaca ou renal estabelecida, haja vista o alto risco de desenvolvimento de doença renal e cardíaca ao longo da vida de um paciente com DM2 (2).”

“Para além disso, conforme pontuado por diferentes diretrizes (4–7) e agências de avaliação de tecnologia em saúde (8), o entendimento atual do diabetes não se baseia apenas no desfecho de redução de glicemia ou fatores de risco.”

“No Brasil, apesar das terapias disponíveis, 8 em cada 10 pacientes com DM2 em tratamento tinham HbA1c $>$ 7,0% (25).”

Ainda, a dapagliflozina oferece benefícios no controle de fatores de risco para complicações do diabetes, como pressão arterial e o peso corporal, reduzindo o impacto da doença a longo prazo, com diferença média (DM) de -2,57 de pressão arterial sistólica e DM de -1,51 na redução média de peso corporal demonstrado na meta-análise avaliada pela CONITEC (3).

... Organização Mundial da Saúde reconheceu os ISGLT2 como medicamentos essenciais “These medications have become widely favourable for use in the management of type 2 diabetes because of their benefits for patients with cardiovascular disease or chronic kidney disease. The most substantial benefits have been seen with a reduction in hospital admissions for heart failure and a deceleration of kidney disease progression. We agree that these definitive and major benefits outweigh concerns for possible minor and severe adverse events” (29).

Para o questionamento a respeito da necessidade médica, uma vez que pacientes de alto risco já foram aprovados para ter acesso à dapagliflozina (Doença Renal Crônica (DRC), Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e pacientes com DM2 com doença cardiovascular e ≥ 65 anos), foram comentados os seguintes aspectos:

“As incorporações recentes pela CONITEC de dapagliflozina para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e doença renal crônica (DRC) representaram conquistas importantes com grande impacto na prevenção de hospitalizações, evolução para terapia renal substitutiva e morte (36,37). Entretanto, ainda há uma população com diabetes mellitus tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida ou alto risco que ainda não desenvolveram insuficiência cardíaca ou doença renal crônica e possuem evidência de benefício significativo da dapagliflozina.”

“É importante reforçar que as evidências são consistentes de que o benefício da dapagliflozina independe da idade. No estudo DECLARE os pacientes foram estratificados por idade, sendo divididos em 3 grupos: pacientes com até 65 anos de idade; 65-75 anos e 75 anos ou mais. Os benefícios foram observados em todos os grupos, sem diferença estatística, sendo possível comprovar a eficácia geral e a segurança de dapagliflozina independentemente da idade (9).”

“O estudo DECLARE mostra que a dapagliflozina traz benefício importante também para a população mais jovem justamente por evitar as complicações do diabetes mellitus ao longo da vida do paciente, sendo esta uma estratégia endossada por diretrizes médicas e agências de tecnologia em saúde (5–7,26,28,30–33).”

“Dessa forma, conclui-se que a dapagliflozina demonstrou benefícios claros mesmo para pacientes com função renal normal, albuminúria normal ou levemente alterada, bem como para aqueles sem insuficiência cardíaca estabelecida ou ainda sem doença cardiovascular estabelecida (2,12,13).”

Sobre o comparador considerado, o demandante comentou a escolha do grupo controle considerada no estudo e reforçou que neste grupo os pacientes não deixaram de receber tratamento, mas sim receberam o tratamento padrão disponível, que poderia consistir de metformina, sulfonilureia, insulina, inibidores de DPP-4 e agonistas de receptores GLP-1. Destacou que o objetivo do estudo era avaliar desfechos cardiovasculares entre os grupos e que ambos tinham tratamento adequado.

“O uso de PLACEBO nesses estudos serve apenas para caracterizar o estudo como duplo-cego, porém a comparação realizada foi de dapagliflozina vs. “melhor tratamento disponível”. Inclusive, pelo fato de o grupo controle ter um tratamento adequado também, não é objetivo desse tipo de estudo comparar os níveis de HbA1c entre os grupos, e sim os desfechos cardiovasculares (2).”

“A dapagliflozina quando adicionada à terapia padrão reduziu o desfecho composto de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca e o desfecho renal específico composto pré-especificado, independentemente do agente redutor de glicose (AD) basal, e essas observações foram consistentes, independentemente do número de AD utilizados no início do estudo (2).”

“Dessa forma, os pacientes poderiam estar em uso de insulina nos dois braços de estudo (grupo dapagliflozina + terapia padrão e no grupo placebo + terapia padrão). Especificamente quanto a insulina, o estudo DECLARE incluiu no baseline 7.013 pacientes em uso de insulina, destes 4.650 (66.3%) em regime adicional de insulina de curta duração. A redução de hospitalização/morte por IC foi consistente nos pacientes em uso de insulina e independentes da dose ou do regime (11).”

Quanto à análise de custo-efetividade, o demandante voltou a reforçar que foi utilizado um modelo previamente validado e utilizado na primeira avaliação feita pela Conitec, porém incluindo dados mais atuais. Esclareceu que foram considerados os possíveis eventos de saúde que podem ocorrer no curso da doença e atrelados dados de qualidade de vida. Os resultados foram expressos em termos de RCEI por QALY ganho, como preconizado pela Conitec.

“O modelo utiliza os dados de eficácia do estudo DECLARE-TIMI para simular todos os eventos e complicações considerando a história natural do diabetes reportado em literatura científica.”

“No modelo, a qualidade de vida foi modelada em termos de QALYs. Os decréscimos na utilidade (desutilidades) associados à hipoglicemia, eventos adversos e descontinuação são especificados nos menus do perfil de terapia, enquanto o impacto das complicações relacionadas ao DM2, doença renal crônicas e insuficiência cardíaca são definidos no menu de utilidades.”

“Cabe destacar que as recomendações da CONITEC sobre os limiares de custo-efetividade publicada em novembro de 2022 recomenda o QALY como desfecho principal para os modelos de custoefetividade (16), e, portanto esta foi a medida adotada pela AstraZeneca na submissão, bem como em todas as avaliações de tecnologia de saúde feita para dapagliflozina nas agências de avaliação de tecnologia em saúde (31,32).”

No que diz respeito aos pontos levantados à respeito da segurança do medicamento, o demandante voltou a apresentar resultados reportados em seu dossiê e reforçou que nos estudos com dapagliflozina, a exposição ao medicamento não resultou em surgimento de novos eventos adversos críticos:

“Considerando os quatro estudos pivotais de dapagliflozina (DECLARE-TIMI, DAPA-CKD e DAPA-HF), 16.238 pacientes foram expostos à dapagliflozina sem o surgimento de eventos adversos novos ou críticos (2,40–42).”

“Portanto, os dados sugerem que segurança da dapagliflozina são consistentes entre os diferentes subgrupos avaliados (3).”

Por fim, considerando as recentes incorporações de dapagliflozina para pacientes com DRC e IC com fração de ejeção reduzida, o demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário complementar excluindo estes pacientes. Nesta análise, haveria uma potencial redução de 33% a 43% na população elegível, resultando em menor impacto orçamentário incremental do que o inicialmente estimado:

“Dessa forma, o novo impacto orçamentário, considerando as recentes incorporações teria uma redução de 43%, considerando que na população do DECLARE TIMI, cerca de 10% dos pacientes tinham ICFer e 33% tinham DRC (eGFR <60 mL/min/1.73 m² ou UACR ≥30 mg/g) (2). Destaca-se que estudo DECLARETIMI, por incluir pacientes com fatores de risco e não só com doença cardiovascular e renal estabelecidas, aproxima-se da prática clínica real, comparado aos demais CVOTs.”

“Entretanto, é importante ressaltar que parte dos pacientes poderiam ter ICFer e DRC, dessa forma a soma das duas prevalências (33% + 10%) poderia estar também superestimado a redução do impacto orçamentário. Assim, em um cenário conservador, podemos dizer que a redução do impacto orçamentário pode variar de 33% a 43%.”

“Adotando, então, um cenário mais conservador de 33%, a redução do impacto orçamentário seria a exposta abaixo na tabela 1.”

Tabela 1: Novo impacto orçamentário, excluindo a intersecção de pacientes com DRC e ICFer

Ano	Pessoas em tratamento	Custo grupo controle	Custo grupo dapagliflozina	Custo incremental	Novo Custo incremental excluindo as indicações já incorporadas
1	R\$ 115.125,56	R\$ 25.220.482,66	R\$ 107.013.832,61	R\$ 81.793.349,95	R\$ 54.801.544,47
2	R\$ 148.915,71	R\$ 77.478.379,83	R\$ 162.529.240,78	R\$ 85.050.860,96	R\$ 56.984.076,84
3	R\$ 184.735,54	R\$ 134.728.152,07	R\$ 222.054.549,10	R\$ 87.326.397,03	R\$ 58.508.686,01
4	R\$ 238.451,19	R\$ 201.728.056,28	R\$ 301.303.149,40	R\$ 99.575.093,12	R\$ 66.715.312,39
5	R\$ 295.159,79	R\$ 281.255.724,73	R\$ 389.670.745,47	R\$ 108.415.020,74	R\$ 72.638.063,90
Total		R\$ 720.410.795,57	R\$ 1.182.571.517,36	R\$ 462.160.721,79	R\$ 309.647.683,60

*Considerando um cenário conservador de redução de 33%

13.2 Contribuições de experiência e opinião

13.2.1. Perfil dos participantes

As pessoas do sexo feminino compuseram 61,2 % (n=128) das contribuições, a maioria se declarou branca (70,3%; n=147), com média de idade de 40 anos (desvio padrão=10) e os participantes da região Sudeste apresentaram maior presença nesta

consulta (62,7%; n=131). Destaca-se a baixa participação de pessoas autodeclaradas pretas (3,8%; n=8), de respondentes localizados na região Centro-oeste (2,9%; n=6) e ausência de contribuições do Norte do Brasil (**Quadro 17**).

Quadro 17. Caracterização sociodemográfica dos participantes e resultado preliminar da consulta pública nº 88 - Dapagliflozina para pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, dezembro, 2022, Brasil, (n=209).

Variáveis	n	%
Sexo		
Feminino	128	61,2
Masculino	81	38,8
Cor ou Etnia		
Amarelo	9	4,3
Branco	147	70,3
Pardo	45	21,5
Preto	8	3,8
Idade (n=62)		
<18	1	0,6
18 a 24	7	3,9
25 a 39	54	29,8
40 a 59	87	48,1
60 a 74	32	17,7
Região		
Centro-Oeste	6	2,9
Nordeste	22	10,5
Sul	50	23,9
Sudeste	131	62,7
Contribuição por segmento		
Paciente	90	43,1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	22	10,5
Profissional de saúde	82	39,2
Interessado no tema	13	6,2
Organização da Sociedade Civil	2	1,0
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	207	99,0
Não acho que deve ser incorporado no SUS	1	0,5
Não tenho opinião formada	1	0,5
Experiência com o medicamento em avaliação		
Não	56	26,8
Sim, como cuidador ou responsável	17	8,1
Sim, como paciente	60	28,7
Sim, como profissional de saúde	76	36,4
Experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença		
Não	40	19,1
Sim, como cuidador ou responsável	15	7,2
Sim, como paciente	79	37,8

13.2.2. Contribuições sobre experiência e recomendação preliminar

Ao serem questionados quanto à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, 99% (n=207) manifestaram-se favoravelmente. Observou-se que, em termos

quantitativos, pacientes (43,1%; n=90;) e profissionais de saúde (39,2%; n=82) foram os segmentos com maior participação (**Quadro 17**).

Registrou-se que 28,7% (n=60) dos participantes afirmaram ter experiência com o medicamento em avaliação na condição de paciente e 37,8% (n=79) relataram alguma experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s), ou procedimento(s) para a doença nessa mesma categoria. Verificou-se que a maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por meio de redes sociais (51,2 %; n=107), amigos, colegas ou profissionais de trabalho (29,1%; n=61) e associação/entidade de classe (9,1%; n=19).

13.2.3. Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 209 contribuições, 207 (99%) apoiaram a recomendação preliminar da Conitec, utilizando argumentos que foram organizados nas seguintes categorias temáticas: efetividade do medicamento no controle da glicemia; proteção cardíaca; proteção renal; diminuição de internações hospitalares; alto custo do medicamento; barreira de acesso por conta do limite etário de 65 anos; qualidade de vida e necessidade de mais opções terapêuticas.

A efetividade da dapagliflozina no controle da glicemia foi mencionada por todos os segmentos sociais que participaram da consulta.

“Foi o melhor remédio que abaixou a glicemia, sem efeitos colaterais.” (Paciente)

“Esta medicação é muito superior em relação a outros hipoglicemiantes orais e, considerando o custo social e financeiro dos agravos do DM2, utilizar um medicamento de maior eficácia e melhor tolerância pode contribuir muito para o melhor controle glicêmico e, conseqüentemente, diminuir risco de DCV.” (Profissional de saúde)

“Meu esposo estava sempre com a glicose alta mesmo tomando insulina, após o uso desse medicamento junto com a insulina a glicose dele de 320 baixou para 130, por isso precisamos muito desse medicamento pelo sus”. (Familiar, amigo ou cuidador)

Os profissionais de saúde enfatizaram que o medicamento traz benefícios que vão além do controle da glicemia, agindo na prevenção de eventos cardiovasculares (redução de casos de descompensação por insuficiência cardíaca, prevenção de disfunção ventricular e do endotélio), renais (prevenção de insuficiência renal) e metabólicas, evitando desfechos desfavoráveis.

“Medicação de suma importância no tratamento de pacientes diabéticos e não diabéticos com doença renal crônica, impactando no risco de complicações graves e retardando início de terapia renal substitutiva em muitos casos.” (Profissional de saúde)

“Inúmeras evidências do benefício dessa classe de medicação: redução das internações por insuficiência cardíaca (e consequente redução dos custos), redução da mortalidade cardiovascular dessa classe de medicação.” (Profissional de saúde)

Profissionais de saúde e pacientes relataram que o medicamento pode levar à redução dos custos com internações hospitalares:

“Os benefícios vão muito além do tratamento do DM e reduzirá custos de alta complexidade como hemodiálise e tratamento de IC.” (Profissional de saúde)

“Sendo o diabetes uma doença incapacitante a longo prazo e que pode provocar diversos efeitos à saúde, o que aumentam os custos da saúde pública, oferecer terapias modernas podem representar redução dos custos a longo prazo e melhora na qualidade de vida dos pacientes.” (Paciente)

A barreira no acesso à dapagliflozina por conta do alto custo foi trazida por todos os segmentos participantes da consulta.

“Sou diabética e já fiz uso deste medicamento, mas é muito caro por ser de uso contínuo.” (Paciente)

“Tem que ser incorporado sim. O valor é muito alto para pessoas de baixa renda. Essa medicação é eficaz para o tratamento da diabetes.” (Familiar, amigo ou cuidador)

Os participantes criticaram o limite de idade de 65 anos para o acesso à dapagliflozina, ao considerar que a doença tem impacto na vida produtiva e que a ampliação da faixa etária poderia beneficiar um maior número de pessoas.

“Avaliando os estudos e o benefício para o paciente, não consigo entender como um paciente mais jovem ainda está excluído desta opção de tratamento. Considerando sua expectativa de vida, cronicidade da doença e impacto na vida produtiva, a Dapagliflozina deveria ser ofertada para a população jovem.” (Profissional de saúde)

“Os pacientes que mais se beneficiarão com esse medicamento serão os da faixa etária entre 40 e 64 anos por estarem numa faixa etária mais produtiva e necessitarem de uma qualidade de vida melhor.” (Profissional de saúde)

“Atendo a vários pacientes pelo SUS, que poderiam ter benefício do uso da dapagliflozina, devido a diabetes mellitus tipo 2 descompensada e doença

cardiovascular estabelecida, mas que não se encaixam no critério de idade da última autorização, nem possuem condições de comprar.” (Profissional de saúde)

“Esse remédio está me ajudando muito, mas está difícil seguir em frente. Com 64 anos não sou contemplada ainda para receber o medicamento e o valor é muito alto pra mim.” (Paciente)

Foram mencionadas também a necessidade de mais opções terapêuticas no controle do diabetes, melhora na qualidade de vida dos pacientes e redução da necessidade de hemodiálise.

“É importante que a medicação seja aberta a mais pacientes, pois é uma medicação de alta qualidade, que faz diferença em sobrevida e melhora na qualidade de vida.” (Profissional de saúde)

“Essa medicação mudou a vida do meu pai diabético, além do controle da glicemia impecável, ele ainda perdeu 14kg o que proporcionou uma melhora na qualidade de vida dele e início de atividades físicas. Acredito que muitos pacientes poderiam se beneficiar se o tratamento estiver disponível no SUS.” (Familiar, amigo ou cuidador)

“Sou transplantado de rim há 20 anos e 1 ano e meio de Hemodiálise. Todo o tratamento que puder retardar a entrada em Hemodiálise é muito importante.” (Paciente)

Dois organizações da sociedade civil participaram da consulta pública posicionando-se favoravelmente à incorporação da dapagliflozina no SUS, destacando a importância do manejo integral da doença com prevenção das complicações relacionadas à diabetes.

“A visão glicocêntrica do manejo do diabetes está rapidamente sendo superada pelo manejo integral do diabetes. Desta forma, permitir que a população tenha acesso facilitado a uma medicação que além de baixar a glicose auxilia em proteção cardiovascular e renal é essencial para a prevenção terciária.” (Organização da sociedade civil)

O único participante que discordou da incorporação da dapagliflozina no SUS foi uma paciente que argumentou: “Acredito que deva pesquisar melhor as contraindicações” do medicamento. A paciente relata ter tido experiência de uso da dapagliflozina por cinco dias e acredita que ela possa ter potencializado a necessidade de amputar os dedos do seu pé direito.

“Tenho dúvidas quanto às contraindicações. Fui internada com gangrena e amputei o pé direito. Li em um artigo científico, apontando casos de amputação dos dedos inferiores a partir do uso desta medicação.” (Paciente)

13.2.4. Experiência com a tecnologia em avaliação

Os profissionais de saúde e pacientes informaram os seguintes efeitos positivos da dapagliflozina: controle da glicemia, melhora/prevenção de complicações da função renal e cardíaca e redução do peso corporal, redução da internação em função da insuficiência cardíaca, melhor adesão ao tratamento por ser um medicamento de fácil administração e poucos efeitos colaterais.

“Tenho insuficiência cardíaca, DM2 e insuficiência renal. Após o uso da medicação, diminuíram as internações hospitalares e minha saúde está estável.” (Paciente)

“Melhora glicêmica, sem hipoglicemia, com benefícios sobre a hipertensão arterial.” (Profissional de saúde)

“Melhor controle glicêmico, com poucos efeitos colaterais e facilidade na administração do medicamento.” (Profissional de saúde)

Os pacientes informaram, como pontos positivos, o controle da glicemia, nenhum ou poucos eventos adversos, perda de peso, proteção renal e cardiovascular, facilidade posológica:

“O controle glicêmico realmente funciona. Eu tinha sempre mais de 60 episódios de hiperglicemia em 30 dias e com este medicamento baixou para menos de 30.” (Paciente)

“Redução da Hemoglobina glicada de 8,8% para 6,9%. Redução da hipertensão arterial de 150/100 para 110/70. Normalização dos parâmetros bioquímicos do lipidograma. Diminuição do IMC. Redução do edema e dor nos MMII. Proteção renal e cardiovascular. Facilidade na posologia e administração (01cp/dia).” (Paciente)

“Não tive nenhuma intercorrência ou efeito colateral durante o tratamento.” (Paciente)

Os profissionais de saúde, em sua grande maioria, não observaram eventos negativos do uso da dapagliflozina em sua experiência clínica. Poucos profissionais mencionaram as infecções genitais, a exemplo de prurido genital, candidíase genital e vulvites.

A grande maioria dos pacientes também informou não ter sentido eventos adversos. Alguns pacientes informaram inflamação na região genital, diarreia, urinar com frequência e um familiar/cuidador informou infecção do trato urinário.

Pacientes, familiares/cuidadores e profissionais de saúde apontaram como dificuldade o alto custo da dapagliflozina.

“Pacientes queixam-se do alto preço da medicação, o que frequentemente leva ao abandono do tratamento. (Profissional de saúde)”

13.2.5. Experiência com outras tecnologias

Os medicamentos mais citados por profissionais de saúde e pacientes foram: metformina, gliclazida, insulina, glibenclamida e glimepirida. Foram utilizados os argumentos do benefício no controle glicêmico, redução da glicemia e melhora glicêmica como os principais efeitos positivos. Entretanto, os profissionais de saúde argumentaram que as opções terapêuticas disponíveis são insuficientes para o controle da doença e que a dapagliflozina apresenta maiores benefícios em comparação com as demais tecnologias:

“São bons e controlam alguns casos de diabetes mellitus tipo 2, mas muitas vezes não são o suficiente [metformina, gliclazida].” (Profissional de saúde)

“MELHOR CONTROLE GLICÊMICO, MAS A DAPAGLIFLOZINA TEM BENEFÍCIOS MUITO ALÉM DO CONTROLE GLICÊMICO [metformina, pioglitazona, gliclazida, insulina].” (Profissional de saúde)

“Controlam níveis glicêmicos, mas sem efeito positivo sobre função renal ou doença cardiovascular estabelecida [metformina, gliclazida, glibenclamida].” (Profissional de saúde)

Alguns pacientes relataram melhora de sintomas e controle da glicemia com uso da metformina enquanto outros relataram não perceber melhoras significativas ou necessitar de alta dosagem para obter o controle.

“Senti menos tonturas, diminuí as dores nos membros inferiores, melhorou a visão e diminuí a sede excessiva e fome [metformina].” (Paciente)

“Consegui abaixar o peso corporal, baixou satisfatoriamente a glicemia. Prandial e pós prandial [metformina, gliclazida].” (Paciente)

“Não controla a glicemia sozinho [metformina].” (Paciente)

“Não obtive diminuição da glicemia e ainda com efeitos colaterais significantes como diarreia intensa [metformina].” (Paciente)

“Não senti melhoras significativas [metformina].” (Paciente)

“Dosagem alta para conseguir o controle da glicemia [metformina].” (Paciente)

Os profissionais de saúde enfatizaram o risco de hipoglicemia, a presença de sintomas gastrointestinais e o ganho de peso como efeitos negativos do uso desses

outros medicamentos. A baixa adesão e o alto custo foram os argumentos que revelaram as dificuldades que os profissionais tiveram na experiência com outras opções terapêuticas no tratamento da diabetes melito tipo 2. Eles apontaram como ineficiência desses medicamentos o fato de não apresentarem benefícios no tratamento de complicações renais e cardiovasculares:

“Efeitos colaterais, baixa adesão, hipoglicemia, menos prevenção de eventos cardiovasculares e progressão para doença renal crônica. (Profissional de saúde)”

“Ganho de peso, hipoglicemias (queda de açúcar no sangue, com a possibilidade de perda de consciência e coma), sintomas gastrointestinais (diarreia ou constipação, náuseas, sensação de plenitude gástrica). (Profissional de saúde)”

Pacientes relataram como efeitos negativos: cólicas muito fortes, dor abdominal, diarreia, dor estomacal, náuseas, ânsia de vômito e dor de cabeça. Um paciente informou ter parado de fazer uso da glibenclamida pelo risco de doenças cardíacas.

13.3 Avaliação global das contribuições de consulta pública

A consulta pública de nº 088 ficou disponível no período de 06/12/2022 a 26/12/2022. Foram recebidas 570 contribuições, sendo 361 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 209 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 feitos comentários a respeito da eficácia/ efetividade da dapagliflozina para a população para o qual o uso está sendo solicitados. De modo geral, comentou-se que os benefícios reportados nos estudos são observados também na prática clínica. Outro ponto bastante comentado foi a respeito da potencial economia de recursos com a redução de internações e do tratamento de complicações do DM2 decorrentes de um controle inadequado da doença. Diferentes contribuições também comentaram o alto custo do medicamento, tornando o tratamento inviável para pacientes de baixa renda. Diferentes sociedades médicas e associações de coletivos de pacientes se posicionaram a favor da ampliação de uso. Não foram enviadas evidências adicionais que pudessem ser incorporadas ao relatório, mas o demandante apresentou esclarecimentos aos questionamentos feitos durante a apreciação inicial. Em nova AIO excluindo pacientes com DRC ou IC com fração de ejeção reduzida, o impacto em cinco anos seria de cerca de + R\$ 301,6 milhões. Nas contribuições de experiência e opinião, a comparação das contribuições dos diversos segmentos sociais que participaram da Consulta Pública aponta para uma confluência nos argumentos favoráveis à incorporação da dapagliflozina. Os participantes ressaltaram a efetividade do medicamento para o controle da glicemia,

prevenção de complicações cardíacas e renais e perda de peso. Os profissionais de saúde e pacientes apontaram o possível impacto do medicamento na redução dos gastos no SUS ao reduzir custos com hospitalizações, internações por insuficiência cardíaca e hemodiálise. Foram relatados, também, a necessidade de mais opções terapêuticas para o controle da diabetes e a contribuição do medicamento para a qualidade de vida dos pacientes. Tanto profissionais de saúde quanto pacientes relataram nenhum ou poucos efeitos colaterais associados à dapagliflozina.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros presentes do Comitê de Medicamentos na 116ª Reunião Ordinária deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da dapagliflozina para o tratamento de DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco cardiovascular ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 799/2022.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 9, DE 4 DE ABRIL DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a dapagliflozina para o tratamento de diabetes melito tipo 2 (DM2) em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA 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 diabetes melito tipo 2 (DM2) em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, conforme Protocolo Clínico do 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.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* [Internet]. 2020;63(2):221–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003884818&from=export>
2. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS No 54, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. Brasília: Diário Oficial da União; 2020.
3. Cornell S. Continual evolution of type 2 diabetes: An update on pathophysiology and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015;11:621–32. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L603866702&from=export>
4. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88–98.
5. Verma S, Jüni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet* (London, England). 2019 Jan;393(10166):3–5.
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021 - 10th ed [Internet]. International Diabetes Federation. 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013. IBGE. 2013.
8. Bracco PA, Gregg EW, Rolka DB, Schmidt MI, Barreto SM, Lotufo PA, et al. A nationwide analysis of the excess death attributable to diabetes in Brazil. *J Glob Health*. 2020 Jun;10(1):10401.
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. International Diabetes Federation. 2017.
10. Litwak L, Goh S-Y, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Oct;5(1):57.
11. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2014 May;11(3):133–73.
12. Diabetes UK. Diabetes: Facts and Stats 2016. Diabetes UK. 2016.
13. Kamalesh M, Cleophas TJ. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects. *J Card Fail*. 2009 May;15(4):305–9.
14. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation*. 2016 Jun;133(23):2254–62.
15. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of

- ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2013 Jul;10(4):330–6.
16. Muzy J, Campos MR, Emmerick I, Silva RS da, Schramm JM de A. [Prevalence of diabetes mellitus and its complications and characterization of healthcare gaps based on triangulation of studies]. *Cad Saude Publica.* 2021;37(5):e00076120.
 17. Rosa MQM, Rosa RDS, Correia MG, Araujo D V, Bahia LR, Toscano CM. Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and Its Complications: A Nationwide Study in Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Feb;15(2).
 18. Wu B, Bell K, Stanford A, Kern DM, Tunceli O, Vupputuri S, et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007-2012. *BMJ open diabetes Res care.* 2016;4(1):e000154.
 19. Nerbass FB, Lima H do N, Thomé FS, Vieira Neto OM, Lugon JR, Sesso R. Brazilian Dialysis Survey 2020. *J Bras Nefrol 'orgao Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol.* 2022;44(3):349–57.
 20. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug;321(7258):405–12.
 21. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply. Vol. 380, *The New England journal of medicine.* United States; 2019. p. 1881–2.
 22. McEwan P, Morgan AR, Boyce R, Bergenheim K, Gause-Nilsson IAM, Bhatt DL, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin in treating high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: An economic evaluation using data from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes, Obes Metab [Internet].* 2021;23(4):1020–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010260077&from=export>
 23. Freeman JS, Gross B. Potential drug interactions associated with treatments for type 2 diabetes and its comorbidities: a clinical pharmacology review. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012 Jan;5(1):31–42.
 24. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care.* 2012 Dec;35(12):2650–64.
 25. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2012 Jul;13(6):497–502.
 26. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Jul;62(7):1252–62.
 27. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação No. 524.: EMPAGLIFLOZINA E DAPAGLIFLOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_524_empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_final.pdf
 28. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan;45(Suppl 1):S125–43.
 29. Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, Da Silva Duarte RMC, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the

- management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020;12(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631834958&from=export>
30. Silva Filho R, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2 [Internet]. Sociedade Brasileira de Diabetes; 2022. Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-da-hiperglicemia-no-dm2/#citacao>
 31. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* [Internet]. 2020;26(1):107–39. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630958753&from=export>
 32. FORXIGA® (dapagliflozina) [bula]. São Paulo: AstraZeneca do Brasil Ltda.; 2021.
 33. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. *Blood Press* [Internet]. 2016;25(2):93–103. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L607135665&from=export>
 34. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Mar;4(3):211–20.
 35. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7):1218–27.
 36. Zainordin NA, Hatta SFWM, Mohamed Shah FZ, Rahman TA, Ismail N, Ismail Z, et al. Effects of Dapagliflozin on Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes With Established Ischemic Heart Disease (EDIFIED). *J Endocr Soc*. 2020 Jan;4(1):bvz017.
 37. 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 Jan;380(4):347–57.
 38. Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, Thuresson M, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2019;21(5):1136–45. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L626295094&from=export>
 39. Cefalu WT, Leiter LA, De Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care* [Internet]. 2015;38(7):1218–27. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L608452142&from=export>
 40. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T,

- Page MJ, et al., editors. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2019. 736p p.
41. 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 Aug;366:l4898.
 42. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011 Oct 18;343:d5928. Available from: <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928.abstract>
 43. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
 44. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* [Internet]. 2020 Apr 26;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
 45. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
 46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e, Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 47. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013 Sep;56(9):1925–33.
 48. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION - DAPAGLIFLOZIN. CADTH; 2015.
 49. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION - DAPAGLIFLOZIN [Internet]. CADTH; 2018. Available from: <https://www.cadth.ca/dapagliflozin-0>
 50. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE PARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO - DAPAGLIFLOZINA. INFARMED; 2014.
 51. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes [Internet]. NICE; 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta288>
 52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes. NICE; 2016.
 53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes [Internet]. NICE; 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta390/chapter/1-Recommendations>
 54. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management [NG28] [Internet]. NICE. NICE; 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
 55. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Dapagliflozin; tablet, 10 mg; Forxiga®. PBAC; 2015.
 56. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Dapagliflozin; 10 mg tablet 28; Forxiga®. PBAC; 2015.
 57. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Dapagliflozin: Tablet 10 mg (as propanediol monohydrate); Forxiga® [Internet]. PBAC; 2017. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/dapagliflozin-psd-july-2017>

58. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Dapagliflozin, tablet, 10 mg, Forxiga® - July 2013. PBAC; 2013.
59. SWEDISH AGENCY FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AND ASSESSMENT OF SOCIAL SERVICES (SBU). SWEDISH AGENCY FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AND ASSESSMENT OF SOCIAL SERVICES [Internet]. 2022. Available from: <https://www.sbu.se/en/>
60. Scottish Medicines Consortium (SMC). Dapagliflozin (Forxiga) [Internet]. SMC; 2012. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2654/dapagliflozan_forxiga_final_september_2012_amended_041012_for_website.pdf
61. Scottish Medicines Consortium (SMC). Dapagliflozin (Forxiga) [Internet]. SMC; 2014. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2653/dapagliflozin_forxiga_resubmission_final_february_2014_for_website.pdf
62. Scottish Medicines Consortium (SMC). Dapagliflozin (Forxiga). SMC; 2014.
63. Haute Autorité de Santé (HAS). FORXIGA (dapagliflozine) [Internet]. Haute Autorité de Santé (HAS). 2022. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine
64. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
65. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
66. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
67. Página Inicial da EMA - European Medicines Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
68. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: www.fda.gov.
69. Página inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em novembro de 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.

16. MATERIAL SUPLEMENTAR

Material Suplementar 1. Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Medline via Pubmed	"dapagliflozin"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract])	434
Cochrane library	#1: MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees #2: (Dapagliflozin): ti,ab,kw #3: (Randomized controlled trial):pt #4: (Controlled clinical trial):pt #5: #3 OR #4 #6: #1 AND #2 AND #5	229
LILACS	(Ensaio Clínico [Tipo de publicação] OR Ensaio Clínico Randomizado [Tipo de publicação]) AND dapagliflozina [Palavras]	0

Legenda: LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Material Suplementar 2. Estratégias de busca para cada base de dados na análise crítica.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed	("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "DM2" OR "T2DM") AND ("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "dapagliflozin" OR "Forxiga")	1.764
Embase*	((('non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 2'/exp OR 'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii'/exp OR 'diabetes mellitus type ii' OR 'diabetes type 2'/exp OR 'diabetes type 2' OR 'diabetes type ii'/exp OR 'diabetes type ii' OR 'dm 2'/exp OR 'dm 2' OR 't2dm'/exp OR 't2dm') AND or; AND ('type 2 diabetes'/exp OR 'type 2 diabetes') OR 'type 2 diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes'/exp OR 'type ii diabetes' OR 'type ii diabetes mellitus'/exp OR 'type ii diabetes mellitus') AND ([embase]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND (('dapagliflozin'/exp OR 'dapagliflozin' OR 'forxiga'/exp OR 'forxiga') AND ([embase]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim)	4.155
Total		5.919

Material Suplementar 3. Estudos excluídos na fase de elegibilidade.

Estudo	Justificativa para exclusão
Heyward et al., 2020	Revisão sistemática com meta análise que inclui diferentes intervenções dentro da mesma classe medicamentosa (inibidores de SGLT) e considera estudos com pacientes sem doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Qian et al., 2020	Revisão sistemática com meta análise que inclui diferentes intervenções e comparadores dentro da mesma classe medicamentosa (inibidores de SGLT); considera estudos com pacientes sem doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal; apresenta análises estratificadas por medicamento, mas agrupa todos os comparadores no grupo controle - alguns não estão disponíveis no SUS.
Fernandes et al., 2021	Revisão sistemática com meta análise que inclui diferentes intervenções dentro da mesma classe medicamentosa (inibidores de SGLT); considera estudos com pacientes sem doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal ou ainda considera estudos que incluíram pacientes sem DM2.
Bhattarai et al., 2021	Revisão sistemática com meta análise que inclui diferentes intervenções dentro da mesma classe medicamentosa (inibidores de SGLT) sem apresentar análises estratificadas; considera estudos que incluíram pacientes sem DM2.
Wilding et al., 2009	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Alfeena Mary et al., 2018	Estudo observacional cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal. Considerou tratamento com empagliflozina ou dapagliflozina e não apresentou análises estratificadas por medicamento.
Orme et al., 2014	Revisão sistemática com meta-análise em rede que incluiu somente um estudo que avaliou a dapagliflozina e não se restringiu somente a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal. As comparações apresentadas não compreendem medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da DM2.
Menne et al., 2019	Revisão sistemática com meta análise que inclui diferentes intervenções dentro da mesma classe medicamentosa (inibidores de SGLT) sem apresentar análises estratificadas por medicamento; e considera estudos com pacientes sem doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Maloney et al., 2019	Revisão sistemática com meta-análise em rede que excluiu estudos com pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Wang et al., 2017	Revisão sistemática com meta-análise em rede que excluiu estudos com pacientes com doença cardiovascular estabelecida grave.
Musso et al., 2012	Revisão sistemática com meta análise que inclui diferentes intervenções dentro da mesma classe medicamentosa (inibidores de SGLT) e considera estudos com pacientes sem doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Liu et al., 2022	Estudo observacional que avalia diferentes inibidores de SGLT2 na progressão de doença renal, mas não apresenta análises estratificadas por medicamento; população não necessariamente apresenta doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Huang et al., 2018	Estudo observacional cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal. Não há clareza sobre os comparadores e terapias associadas, uma vez que os demais medicamentos são classificados somente como outros medicamentos contra diabetes.
Storgaard et al., 2016	Revisão sistemática com meta-análise que avalia diferentes inibidores de SGLT2. Entretanto, inclui estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Minze et al., 2018	Estudo não obtido na íntegra.
Cahyadi et al., 2018	Revisão sistemática com meta-análise que avalia diferentes inibidores de SGLT2. Entretanto, inclui estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Kluger et al., 2018	Estudo não localizado na íntegra.
Kosiborod et al., 2018	Estudo observacional que não apresenta resultados estratificados por inibidor de SGLT2 específico.
Birkeland et al., 2017	Estudo observacional que não apresenta resultados estratificados por inibidor de SGLT2 específico; inclui participantes com e sem doença cardiovascular estabelecida e fatores de risco para tal.
Li et al., 2021	Revisão sistemática de estudos observacionais que não apresenta resultados estratificados por inibidor de SGLT2 específico.
Udell et al., 2018	Estudo observacional que não apresenta resultados estratificados por inibidor de SGLT2 específico.
Saad et al., 2017	Revisão sistemática com meta-análise que avalia diferentes inibidores de SGLT2. Entretanto, inclui estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.

Estudo	Justificativa para exclusão
Niu et al., 2020	Estudo observacional que inclui pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Zhang et al., 2014	Revisão sistemática com meta-análise que avalia diferentes inibidores de SGLT2 e não apresenta resultados estratificados por inibidor de SGLT2 específico. Inclui estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Donnan et al., 2019	Revisão sistemática com meta-análise que avalia diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas por medicamento, inclui estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Jiang et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise em rede que avalia diferentes inibidores de SGLT2. Inclui estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida. Análises indiretas comparam somente diferentes inibidores de SGLT2.
Ryan et al., 2018	Estudo observacional que apresenta resultados estratificados somente para canagliflozina. Dapagliflozina é analisada de modo agrupado com outros inibidores de SGLT2.
Sim et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise em rede que avalia diferentes inibidores de SGLT2, mas não apresenta análises estratificadas. Ademais, inclui estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida e não necessariamente têm diagnóstico de DM2.
Mearns et al., 2015	Revisão sistemática com meta-análise em rede que avalia diferentes classes de medicamentos para DM2. Ademais, incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Täger et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise em rede que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Duan et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise em rede que incluiu somente um estudo com dapagliflozina (DECLARE-TIMI-58, o qual já foi incluído na presente análise). Comparações adicionais apresentadas não são de interesse para esse parecer, visto que os medicamentos avaliados não estão disponíveis no SUS.
Tsapas et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise em rede que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Li et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise em rede que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida; apresenta somente resultados agrupados para todos os inibidores de SGLT2.
Bailey et al., 2013	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Komoroski et al., 2009	Ensaio clínico randomizado fase 2 cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Goring et al., 2014	Revisão sistemática com meta-análise em rede que incluiu diferentes classes medicamentosas para tratamento de DM2. Incluiu apenas um estudo com dapagliflozina, cujo comparador não está disponível no SUS. A comparação entre dapagliflozina é feita em relação a todas as sulfonilureias de modo agregado, e nem todas estão disponíveis no SUS.
Ghanim et al., 2021	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Zhang et al., 2014	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Wang et al., 2019	Estudo observacional que apresenta resultados agrupados para a classe de inibidores de SGLT2. Incluiu pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Kalluri et al., 2019	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2, incluindo dapagliflozina. A metodologia foi apresentada superficialmente não ficam claros os critérios de seleção dos estudos, bem quais foram os estudos incluídos e suas características.
Matthaei et al., 2015a	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Matthaei et al., 2015b	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal. Extensão do ensaio clínico randomizado de Matthaei et al., 2015a.
Salah et al., 2020	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2, incluindo dapagliflozina. Incluiu três estudos com dapagliflozina, dos quais somente um atende aos critérios de seleção do presente PTC.
Salah et al., 2021a	Atualização da revisão sistemática de Salah et al., 2020, que inclui somente novos dados para sotagliflozina.
Baker et al., 2014	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Wu et al., 2016	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.

Estudo	Justificativa para exclusão
Zheng et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos que não atendem aos critérios de seleção do presente PTC para dapagliflozina.
Zou et al., 2019	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos que não atendem aos critérios de seleção do presente PTC para dapagliflozina; apresenta somente análises agrupadas para inibidores de SGLT2.
Monami et al., 2017	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Ye et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida ou até mesmo sem DM2.
Zhang et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Bolinder et al., 2012	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Teo et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise em rede que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida. Apresenta análises agrupadas para todos os inibidores de SGLT2.
Ong et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise em rede que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida. Apresenta análises agrupadas para todos os inibidores de SGLT (1 ou 2).
Chen et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Salah et al., 2021b	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Inclui somente um estudo com a população de interesse, que já foi incluído no PTC.
Bailey et al., 2020	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Toyama et al., 2018	Revisão sistemática que incluiu diferentes inibidores de SGLT2, inclusive dapagliflozina. Entretanto, para este medicamento, foram incluídos estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal, além de considerar análises agregadas.
Feng et al., 2019	Revisão sistemática que incluiu diferentes inibidores de SGLT2, inclusive dapagliflozina. Entretanto, para este medicamento, foram incluídos estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Mazidi et al., 2017	Revisão sistemática que incluiu diferentes inibidores de SGLT2, inclusive dapagliflozina. Entretanto, para este medicamento, foram incluídos estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Monami et al., 2014	Revisão sistemática que incluiu diferentes inibidores de SGLT2, inclusive dapagliflozina, embora não apresente análises estratificadas por medicamento. Para dapagliflozina, foram incluídos estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Li et al., 2018	Revisão sistemática que incluiu diferentes inibidores de SGLT2, inclusive dapagliflozina, embora não apresente análises estratificadas por medicamento. Para dapagliflozina, foram incluídos estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Liu et al., 2015	Revisão sistemática que incluiu diferentes inibidores de SGLT2, inclusive dapagliflozina, embora não apresente análises estratificadas por medicamento. Para dapagliflozina, foram incluídos estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Zaccardi et al., 2016	Revisão sistemática com meta-análise em rede que incluiu estudos com pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Mearns et al., 2015	Revisão sistemática com meta-análise em rede que considerou apenas um estudo que avaliou a dapagliflozina (dentre outros inibidores de SGLT2 considerados) que incluiu pacientes sem fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida.
Hussei et al., 2020	Revisão sistemática que incluiu diferentes inibidores de SGLT2, inclusive dapagliflozina. Entretanto, para este medicamento, foram incluídos estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Rehman et al., 2020	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Inclui somente um estudo com a população de interesse, que já foi incluído no PTC.
Karagiannis et al., 2021	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Inclui somente um estudo com a população de interesse, que já foi incluído no PTC.
Al-Mashhadi et al., 2020	Overview que inclui análises agrupadas, revisão sistemática e estudos primários.
Grandy et al., 2004	Análise secundária de ensaio clínico randomizado que avaliou a dapagliflozina em pacientes com DM2.

Estudo	Justificativa para exclusão
Singh et al., 2019	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Inclui somente um estudo com a população de interesse, que já foi incluído no PTC.
Sacre et al., 2020	Apresenta meta-análise sem revisão sistemática.
Wilding et al., 2012	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Zhang et al., 2020	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 e apresenta somente resultados agrupados para a classe. Inclui estudos com dapagliflozina que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Kosiborod et al., 2017	Estudo observacional cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Tang et al., 2016	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Inclui estudos com dapagliflozina que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal, além de considerar dapagliflozina associada a outros medicamentos não disponíveis no SUS.
Cha et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise em rede que avaliou diferentes classes de tratamentos para tratamento de DM2. Inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC. Comparações adicionais não são de interesse uma vez que não estão disponíveis no SUS.
Dicembrini et al., 2019	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Bathia et al., 2021	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora inclua análises estratificadas por característica de paciente, apresenta resultados agrupados para todos os inibidores de SGLT2.
Kosiborod et al., 2018	Estudo observacional cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Li et al., 2021	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Considera ainda estudos que ter DM2 não era critério estrito.
Miyashita et al., 2020	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes classes de tratamentos para tratamento de DM2. Inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC.
Jensen et al., 2020	Estudo observacional cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Martínez-Vizcaíno et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Embora apresente análises estratificadas por medicamento, inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC.
Li et al., 2020	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Giugliano et al., 2021	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 em pacientes com e sem DM2. Embora apresente análises estratificadas para esses dois grupos, os resultados são apresentados de modo agrupado para todos os inibidores de SGLT2 considerados.
Cavender et al., 2018	Estudo observacional cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Guo et al., 2018	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Puckrin et al., 2018	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Neuen et al., 2019	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes classes de tratamentos para tratamento de DM2. Inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC.
Bolinder et al., 2014	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Wilding et al., 2014	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.

Estudo	Justificativa para exclusão
Shyangdan et al., 2016	Revisão sistemática com meta-análise em rede que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Além da comparação com placebo, as demais comparações geradas pela rede não são de interesse para o presente PTC, uma vez que incluem estratégias não disponíveis no SUS.
Berhan et al., 2013	Revisão sistemática que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Arnott et al., 2020	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2. Inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC.
Odutayo et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Silverii et al., 2020	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Em alguns estudos, ter DM2 não é critério restrito.
Usman et al., 2018	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Barkas et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC.
Tang et al., 2017	Revisão sistemática com meta-análise em rede que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Além da comparação com placebo, as demais comparações geradas pela rede não são de interesse para o presente PTC, uma vez que incluem estratégias não disponíveis no SUS.
Colacci et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2, apresentando resultados agrupados para todos os medicamentos avaliados.
Liu et al., 2020	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Giugliano et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC.
Vasilakou et al., 2013	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Avranas et al., 2018	Estudo não obtido na íntegra.
Tang et al., 2017	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Apresenta resultados estratificados por dose (alta ou baixa) de inibidor de SGLT2 e não por medicamento.
Caparrotta et al., 2021	Estudo observacional cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Sinha et al., 2019	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC.
Neuen et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC.
Rasalam et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Inclui dois estudos com dapagliflozina, sendo que em um deles os pacientes não necessariamente tinham DM2.

Estudo	Justificativa para exclusão
Pandey et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Apresenta diversas análises de subgrupo, mas nenhuma considera apenas pacientes com DM2, doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco e em uso de dapagliflozina.
Wei et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC.
List et al., 2009	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Benham et al., 2021	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Apresenta resultados agrupados para inibidores de SGLT2.
Clar et al., 2012	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2. Embora apresente análises estratificadas para dapagliflozina, inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Wang et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal; considera estudos em que não necessariamente os pacientes têm que ter DM2. Apresenta diversas análises de subgrupo, mas nenhuma considera apenas pacientes com DM2, doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco e em uso de dapagliflozina.
Giugliano et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes classes de medicamentos para tratamento da DM2 e apresenta somente resultados agrupados para todos os inibidores de SGLT2 considerados.
Xu et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise que inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Sun et al., 2014	Revisão sistemática com meta-análise que inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Lee et al., 2016	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes classes de medicamentos para tratamento da DM2 e apresenta somente resultados agrupados para todos os inibidores de SGLT2 considerados.
Giugliano et al., 2019	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Inclui somente estudo com dapagliflozina que foi incluído no presente PTC.
Figueiredo et al., 2019	Revisão sistemática com meta-análise que inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Li et al., 2017	Revisão sistemática com meta-análise que inclui estudos que não se restringem a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal.
Ali et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise que avaliou diferentes inibidores de SGLT2 para tratamento de DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou risco para tal. Apresenta diversas análises de subgrupo, mas nenhuma considera apenas pacientes com DM2, doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco e em uso de dapagliflozina.
Wu et al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise que inclui estudos que não atendem aos critérios de seleção do presente PTC (análises secundárias, indivíduos com pré diabete etc.).
Tsapas et al., 2020	Não há clareza sobre quais estudos foram incluídos, uma vez que não foi possível acessar o suplemento.
Toulis et al., 2017	Estudo observacional cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Iwazaki et al., 2016	Estudo não obtido na íntegra.
Araki et al., 2016	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Kaku et al., 2013	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Yang et al., 2018	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.
Yang et al., 2016	Ensaio clínico randomizado cuja população não se restringiu àquela com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal.

Legenda: DM2, diabetes melito tipo 2; PTC, parecer técnico-científico; SGLT, co-transportador de sódio-glicose; SUS, Sistema Único de Saúde.

Material Suplementar 4. Comparação entre estudos incluídos pelo demandante e pela parecerista.

Estudos incluídos pelo demandante	Análise pela parecerista		
	Inclusão	Exclusão	Justificativa para exclusão
Wiviot et al., 2019	x		NA
Cefalu et al., 2015	x		NA
Leiter et al., 2014	x		NA
Weber et al., 2015a	x		NA
Weber et al., 2015b	x		NA
Zainordin et al., 2020	x		NA

Legenda: NA: não se aplica

Material Suplementar 5. Características dos estudos incluídos pela parecerista.

Estudo	Desenho de estudo	População	Intervenções (n)	Desfechos primários	Desfechos secundários	Duração	Financiamento
Leiter et al., 2014 NCT01042977	ECR fase 3, paralelo, duplo cego, controlado por placebo, multinacional	Pacientes com DM2 não controlado e doença cardiovascular documentada	Placebo 1x/dia (n=482) Dapagliflozina 10 mg 1x/dia (n=480)	Mudança média de HbA1c Proporção de pacientes atingindo desfecho composto (redução de HbA1c maior ou igual a 0,5%, redução de peso corporal maior ou igual a 3% e redução de PA sistólica maior ou igual a 3mmHg.	Eficácia: glicemia em jejum, peso corporal e PA sistólica Segurança: infecção de trato urinário ou infecção genital	24 semanas com extensão de 28 semanas	AstraZeneca e Bristol-Myers Squibb
Cefalu et al., 2015 NCT01031680	ECR fase 3, paralelo, duplo cego, controlado por placebo, multinacional	Pacientes com DM2 não controlado e alto risco para doença cardiovascular	Placebo 1x/dia (n=459) Dapagliflozina 10 mg 1x/dia (n=455)	Mudança média de HbA1c Proporção de pacientes atingindo desfecho composto (redução de HbA1c maior ou igual a 0,5%, redução de peso corporal maior ou igual a 3% e redução de PA sistólica maior ou igual a 3mmHg.	Eficácia: glicemia em jejum, peso corporal e PA sistólica Segurança: eventos adversos	24 semanas com extensão de 28 semanas	AstraZeneca e Bristol-Myers Squibb
Weber et al., 2015 NCT01137474	ECR fase 3, paralelo, duplo cego, controlado por placebo, multinacional	Pacientes com DM2 e hipertensão não controlados	Placebo 1x/dia (n=311) Dapagliflozina 10 mg 1x/dia (n=302)	Mudança média de HbA1c Mudança média de pressão arterial sistólica	Mudança média de pressão arterial sistólica e diastólica de 24h Mudança de pressão arterial diastólica Ácido úrico sérico Peso corporal Exames laboratoriais Eventos adversos	12 semanas	AstraZeneca e Bristol-Myers Squibb
Weber et al., 2015 NCT01195662	ECR fase 3, paralelo, duplo cego, controlado por placebo, multinacional	Pacientes com DM2 e hipertensão não controlados	Placebo 1x/dia (n=224) Dapagliflozina 10 mg 1x/dia (n=225)	Mudança média de HbA1c Mudança média de pressão arterial sistólica	Mudança média de pressão arterial sistólica e diastólica de 24h Mudança de pressão arterial diastólica Ácido úrico sérico Peso corporal Exames laboratoriais Eventos adversos	12 semanas	AstraZeneca e Bristol-Myers Squibb
Wiviott et al., 2019 DECLARE-TIMI-58 NCT01730534	ECR fase 3, paralelo, duplo cego, controlado por placebo, multinacional	Pacientes com DM2 não controlado e doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco	Placebo 1x/dia (n=8578) Dapagliflozina 10 mg 1x/dia (n=8582)	Segurança: MACE Eficácia: MACE e desfecho composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por doença cardiovascular	Desfecho renal composto 1 (redução sustentada de 40% ou mais da TFG estimada, nova doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares) Desfecho renal composto 2 (redução sustentada de 40% ou mais da TFG estimada para para <60 mL/min/1,73m ² , nova doença renal em estágio terminal) Eventos adversos graves Descontinuação por eventos adversos	mediana (IQR): 4,2 anos (3,9 a 4,4)	AstraZeneca

Estudo	Desenho de estudo	População	Intervenções (n)	Desfechos primários	Desfechos secundários	Duração	Financiamento
Zainordin et al., 2020 100-IRMI/PRI16/6/2 (007/2017)	ECR fase 3, crossover, duplo cego, controlado por placebo	Pacientes com DM2 não controlado e doença cardíaca isquêmica estabelecida	Placebo 1x/dia (n=41) Dapagliflozina 10 mg 1x/dia (n=40)	Mudança na dilatação mediada por fluxo e na dilatação mediada por nitroglicerina.	Índices de controle glicêmico, de controle lipídico e de alterações hemodinâmicas e metabólicas	12 semanas	AstraZeneca
Norhammar et al., 2021	Coorte retrospectiva	Pacientes com DM2 não controlado e doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco	Outros antidiabéticos (n=21306) Dapagliflozina (n=7102)	Segurança: MACE Eficácia: MACE e desfecho composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por doença cardiovascular	Hospitalização por insuficiência cardíaca Mortalidade por todas as causas Fibrilação atrial e hipoglicemia grave	1,6 anos	AstraZeneca

Legenda: DM2, diabetes melito tipo 2; ECR, ensaio clínico randomizado; HbA1c, hemoglobina glicada; IQR, intervalo interquartil; MACE, eventos cardiovasculares maiores; PAS, pressão arterial sistólica; TFG, taxa de filtração glomerular.

Material Suplementar 6. Características da população dos estudos incluídos pela parecerista.

Estudo	Grupo	Sexo F n (%)	Idade anos; média (DP)	Duração da doença anos; média (DP)	DCV aterosclerótica estabelecida n (%)	História de DAC n (%)	História de AVCi n (%)	História de DAP n (%)	Uso de antidiabéticos n (%)	Uso de medicamentos para DCV n (%)
Leiter et al., 2014 NCT01042977	Placebo (n=482)	159 (33,0)	63,6 (7,0) <65 anos: n= 258 (53,5%) ≥65 anos: n=224 (46,5%)	13,0 (8,4)	Critério de inclusão	377 (78,2)	84 (17,4)	19 (3,9)	orais: 192 (39,8) orais + insulina: 190 (39,4) insulina: 100 (20,7)	Ácido acetilsalicílico: 342 (70,8) iECA ou BRA: 400 (82,8) Beta bloqueador: 351 (72,7) Hipolipemiantes: 400 (82,8) Diuréticos de alça: 96 (19,9)
	Dapagliflozina (n=480)	159 (33,1)	63,9 (7,6) <65 anos: n=253 (52,7%) ≥65 anos: n=227 (47,3%)	13,5 (8,2)	Critério de inclusão	359 (74,8)	105 (21,9)	15 (3,1)	orais: 188 (39,2) orais + insulina: 203 (42,3) insulina: 89 (18,5)	Ácido acetilsalicílico: 350 (72,6) iECA ou BRA: 403 (83,6) Beta bloqueador: 359 (74,5) Hipolipemiantes: 411 (85,3) Diuréticos de alça: 113 (23,4)
Cefalu et al., 2015 NCT01031680	Placebo (n=459)	144 (31,4)	63,0 (7,7) <65 anos: n=263 (57,3%) ≥65 anos: 196 (42,7%)	12,3 (8,2)	NR	349 (76,0)	89 (19,4)	18 (3,9)	orais: 217 (47,3) orais + insulina: 165 (35,9) insulina: 77 (16,8)	Ácido acetilsalicílico: 341 (73,8) iECA ou BRA: 409 (88,5) Anti-hipertensivo: 454 (98,3) Hipolipemiantes: 409 (88,5) Diuréticos:241 (52,2)
	Dapagliflozina (n=455)	146 (32,1)	62,8 (7,0) <65 anos: 263 (57,8%) ≥65 anos: 192 (42,2%)	12,6 (8,7)	NR	338 (74,3)	100 (22,0)	15 (3,3)	orais: 221 (48,6) orais + insulina: 158 (34,7) insulina: 76 (16,7)	Ácido acetilsalicílico: 329 (71,5) iECA ou BRA: 408 (88,7) Anti-hipertensivo: 455 (98,9) Hipolipemiantes: 387 (84,1) Diuréticos: 212 (46,1)
Weber et al., 2015 NCT01137474	Placebo (n=311)	140 (45,0)	56,2 (8,9)	7,6 (6,2)	NR	NR	NR	NR	NR	iECA: 217 (69,8) BRA: 94 (30,2)
	Dapagliflozina (n=302)	123 (40,7)	55,6 (8,4)	8,2 (6,4)	NR	NR	NR	NR	NR	iECA: 208 (68,9) BRA: 94 (31,1)
Weber et al., 2015 NCT01195662	Placebo (n=224)	95 (42%)	mediana (IQR) 57,0 (51,0 a 62,0)	7,3 (5,0)	19 (9%)	10 (5%)	NR	8 (4%)	Metformina: 206 (92%) Sulfonilureia: 105 (47%) DPP-4: 20 (9%) Tiazolidinediona: 9 (4%) Insulina: 16 (7%)	NR
	Dapagliflozina (n=225)	107 (48%)	mediana (IQR) 56,0 (50,0 a 62,0)	7,7 (5,9)	21 (9%)	12 (5%)	NR	1 (<1%)	Metformina: 203 (90%) Sulfonilureia: 105 (47%) DPP-4: 16 (7%) Tiazolidinediona: 8 (4%) Insulina: 18 (8%)	NR

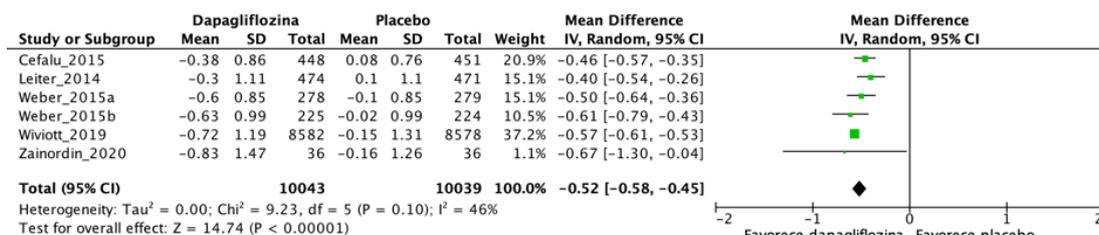
Estudo	Grupo	Sexo F n (%)	Idade anos; média (DP)	Duração da doença anos; média (DP)	DCV aterosclerótica estabelecida n (%)	História de DAC n (%)	História de AVCi n (%)	História de DAP n (%)	Uso de antidiabéticos n (%)	Uso de medicamentos para DCV n (%)
Wiviott et al., 2019 DECLARE-TIMI-58 NCT01730534	Placebo (n=8578)	3251 (37,9)	64,0 (6,8)	10,0 (6,0–16,0)	3500 (40,8)	2834 (33,0)	648 (7,6)	503 (5,9)	Insulina: 3446 (40,2) Metformina: 7048 (82,2) Sulfonilureia: 3707 (43,2) DPP-4: 1470 (17,1) GLP-1: 353 (4,1)	Agentes antiplaquetários: 5242 (61,1) iECA ou BRA: 6973 (81,3) Beta-bloqueador: 4532 (52,8) Estatina ou ezetimiba: 6436 (75,0) Diuréticos: 3479 (40,6)
	Dapagliflozina (n=8582)	3171 (36,9)	63,9 (6,8)	11,0 (6,0–16,0)	3474 (40,5)	2824 (32,9)	653 (7,6)	522 (6,1)	Insulina: 3567 (41,6) Metformina: 7020 (81,8) Sulfonilureia: 3615 (42,1) DPP-4: 1418 (16,5) GLP-1: 397 (4,6)	Agentes antiplaquetários: 5245 (61,1) iECA ou BRA: 6977 (81,3) Beta-bloqueador: 4498 (52,4) Estatina ou ezetimiba: 6432 (74,9) Diuréticos: 3488 (40,6)
Zainordin et al., 2020 100-IRMI/PRI16/6/2 (007/2017)	Placebo (n=36)	9 (25,0)	58,00 (7,32)	10,72 (6,58)	Critério de inclusão	NR	NR	NR	Metformina: 33 (91,7)	NR
	Dapagliflozina (n=36)	8 (22,2)	57,25 (8,49)	8,94 (6,62)	Critério de inclusão	NR	NR	NR	Metformina: 32 (88,9)	NR
Norhammar et al., 2021	Outros antidiabéticos (n=21306)	7200 (33,8)	66,2 (8,1)	NR	7419 (34,8)	NR*	1580 (7,4)	1334 (6,3)	Insulina: 9570 (44,9) Metformina: 17 373 (81,5) Sulfonilureia: 5221 (24,5) DPP-4: 5748 (27,0) GLP-1: 3712 (17,4)	Aspirina de baixa dose: 9316 (43,7) Estatina: 16 438 (77,2) Anti-hipertensivo: 19 329 (90,7)
	Dapagliflozina (n=7102)	2388 (33,6)	66,3 (7,5)	NR	2395 (33,7)	NR*	520 (7,3)	441 (6,2)	Insulina: 3181 (44,8) Metformina: 5636 (79,4) Sulfonilureia: 1699 (23,9) DPP-4: 1895 (26,7) GLP-1: 1372 (19,3)	Aspirina de baixa dose: 3104 (43,7) Estatina: 5467 (77,0) Anti-hipertensivo: 6463 (91,0)

Legenda: AVCi, acidente vascular cerebral isquêmico; BRA, bloqueadores de receptores de angiotensina; DAC, doença arterial coronariana; DAP doença arterial periférica; DCV, doença cardiovascular; DP, desvio padrão; DPP-4, dipeptidil-peptidase-4; F, feminino; GLP-1, peptídeo semelhante ao glucagon; iECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina; NR, não reportado.

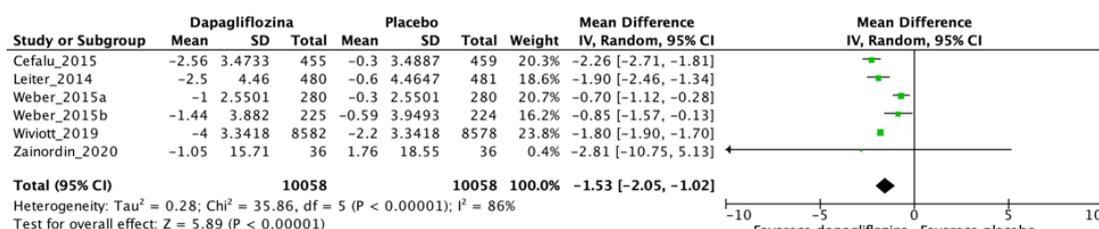
*valores para o grupo de DAC em geral não reportados; descritos resultados por tipo de DAC

Material Suplementar 8. *Forest plots* das meta-análises conduzidas pela parecerista.

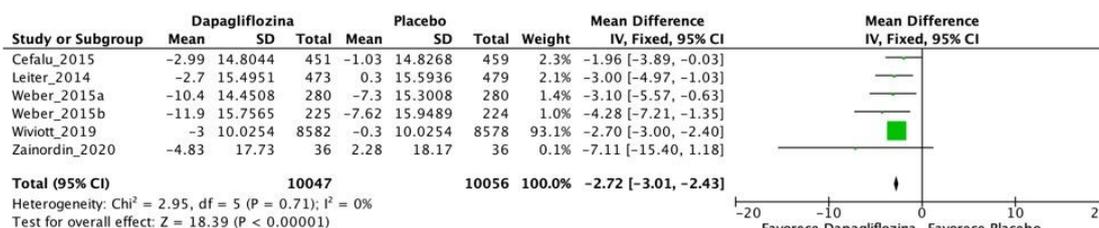
Redução de hemoglobina glicada



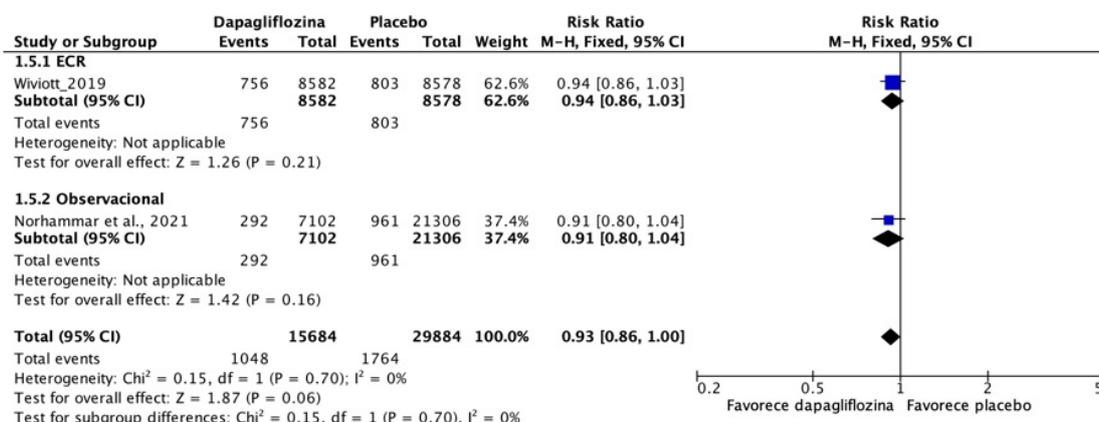
Redução de peso corporal



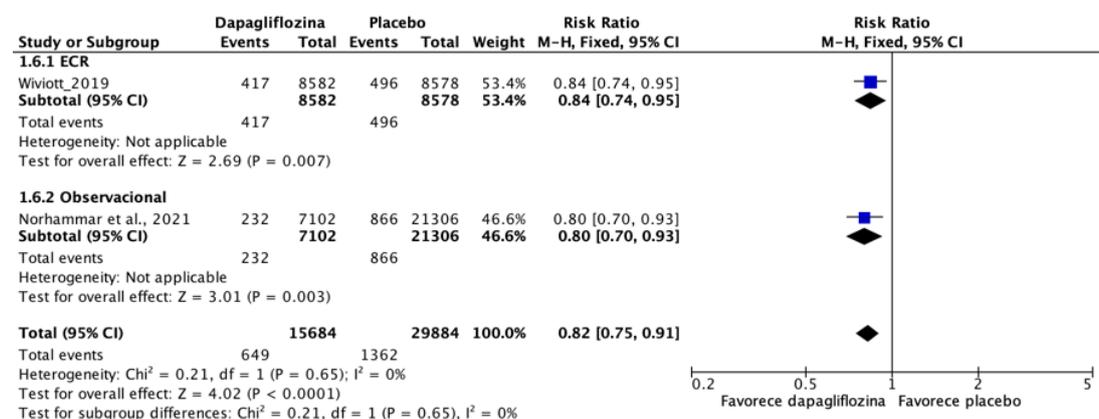
Redução de pressão arterial sistólica



Eventos cardiovasculares maiores

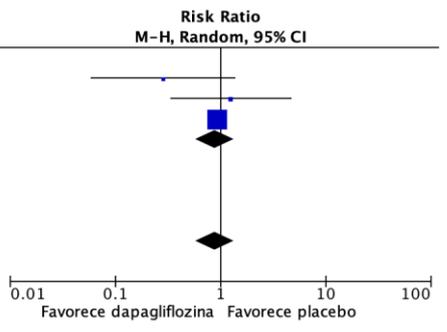


Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular



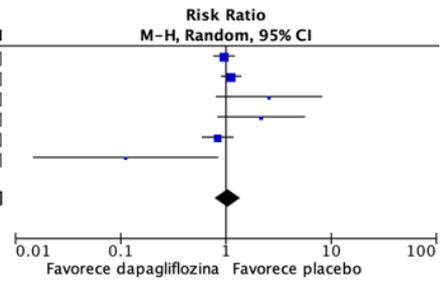
Mortalidade por todas as causas

Study or Subgroup	Dapagliflozina		Placebo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
1.7.1 ECR							
Cefalu_2015	2	462	7	460	6.7%	0.28 [0.06, 1.36]	
Leiter_2014	5	482	4	483	9.3%	1.25 [0.34, 4.64]	
Wiviott_2019	529	8582	570	8578	84.1%	0.93 [0.83, 1.04]	
Subtotal (95% CI)		9526		9521	100.0%	0.88 [0.58, 1.34]	
Total events	536		581				
Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 2.39, df = 2 (P = 0.30); I ² = 16%							
Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.56)							
Total (95% CI)		9526		9521	100.0%	0.88 [0.58, 1.34]	
Total events	536		581				
Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 2.39, df = 2 (P = 0.30); I ² = 16%							
Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.56)							
Test for subgroup differences: Not applicable							



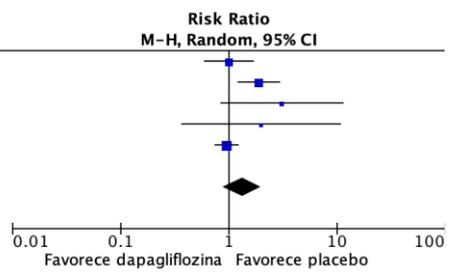
Hipoglicemia

Study or Subgroup	Dapagliflozina		Placebo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Cefalu_2015	116	460	121	462	30.8%	0.96 [0.77, 1.20]	
Leiter_2014	136	482	122	483	31.4%	1.12 [0.91, 1.38]	
Weber_2015a	10	302	4	311	4.9%	2.57 [0.82, 8.12]	
Weber_2015b	13	225	6	224	6.8%	2.16 [0.83, 5.57]	
Wiviott_2019	61	8574	73	8569	24.2%	0.84 [0.60, 1.17]	
Zainordin_2020	1	36	9	36	1.8%	0.11 [0.01, 0.83]	
Total (95% CI)		10079		10085	100.0%	1.04 [0.79, 1.37]	
Total events	337		335				
Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 11.91, df = 5 (P = 0.04); I ² = 58%							
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)							



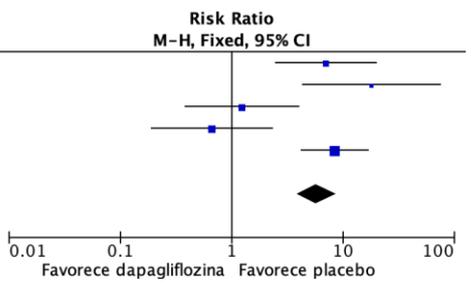
Infecção de trato urinário

Study or Subgroup	Dapagliflozina		Placebo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Cefalu_2015	27	460	27	462	24.4%	1.00 [0.60, 1.69]	
Leiter_2014	53	482	28	483	27.4%	1.90 [1.22, 2.95]	
Weber_2015a	9	302	3	311	8.0%	3.09 [0.84, 11.30]	
Weber_2015b	4	225	2	224	5.1%	1.99 [0.37, 10.76]	
Wiviott_2019	127	8574	133	8569	35.1%	0.95 [0.75, 1.21]	
Total (95% CI)		10043		10049	100.0%	1.33 [0.88, 2.01]	
Total events	220		193				
Heterogeneity: Tau ² = 0.11; Chi ² = 10.14, df = 4 (P = 0.04); I ² = 61%							
Test for overall effect: Z = 1.36 (P = 0.17)							



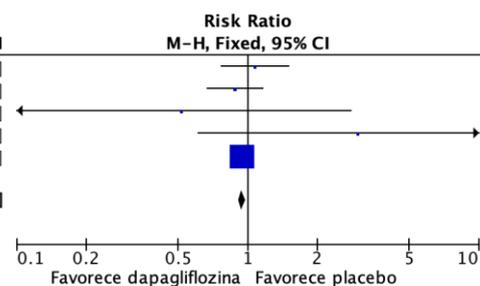
Infecção genital

Study or Subgroup	Dapagliflozina		Placebo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Cefalu_2015	28	460	4	462	15.4%	7.03 [2.49, 19.88]	
Leiter_2014	36	482	2	483	7.7%	18.04 [4.37, 74.49]	
Weber_2015a	6	302	5	311	19.0%	1.24 [0.38, 4.01]	
Weber_2015b	4	225	6	224	23.2%	0.66 [0.19, 2.32]	
Wiviott_2019	76	8574	9	8569	34.7%	8.44 [4.23, 16.83]	
Total (95% CI)		10043		10049	100.0%	5.79 [3.82, 8.77]	
Total events	150		26				
Heterogeneity: Chi ² = 21.87, df = 4 (P = 0.0002); I ² = 82%							
Test for overall effect: Z = 8.29 (P < 0.00001)							



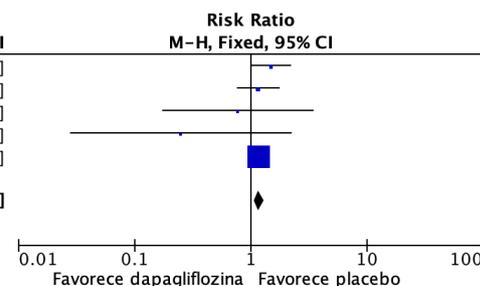
Eventos
adversos graves

Study or Subgroup	Dapagliflozina		Placebo		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Cefalu_2015	62	460	58	462	1.8%	1.07 [0.77, 1.50]
Leiter_2014	78	482	89	483	2.7%	0.88 [0.67, 1.16]
Weber_2015a	2	302	4	311	0.1%	0.51 [0.10, 2.79]
Weber_2015b	6	225	2	224	0.1%	2.99 [0.61, 14.64]
Wiviott_2019	2925	8574	3100	8569	95.3%	0.94 [0.91, 0.98]
Total (95% CI)		10043		10049	100.0%	0.94 [0.91, 0.98]
Total events	3073		3253			
Heterogeneity: Chi ² = 3.35, df = 4 (P = 0.50); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.81 (P = 0.005)						



Descontinuação
por eventos
adversos

Study or Subgroup	Dapagliflozina		Placebo		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Cefalu_2015	58	460	39	462	5.7%	1.49 [1.02, 2.19]
Leiter_2014	45	482	39	483	5.7%	1.16 [0.77, 1.74]
Weber_2015a	3	302	4	311	0.6%	0.77 [0.17, 3.42]
Weber_2015b	1	225	4	224	0.6%	0.25 [0.03, 2.21]
Wiviott_2019	693	8574	592	8569	87.3%	1.17 [1.05, 1.30]
Total (95% CI)		10043		10049	100.0%	1.18 [1.07, 1.30]
Total events	800		678			
Heterogeneity: Chi ² = 3.74, df = 4 (P = 0.44); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.30 (P = 0.0010)						





**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136