

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO ASTRAZENECA – CONSULTA PÚBLICA Nº48 - DAPAGLIFLOZINA
PARA TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM USO DE
TERAPIA PADRÃO

Abaixo são detalhadas as respostas quanto aos principais questionamentos apontados no relatório da CONITEC e pelos membros desta comissão durante a 110ª reunião ordinária.

1. Incerteza dos desfechos dos ensaios clínicos de dapagliflozina para a prática clínica.

Durante a plenária da CONITEC, houve dúvidas sobre a interpretação dos desfechos dos ensaios clínicos com dapagliflozina. Para melhor compreensão sobre a interpretação dos resultados dos estudos incluídos na meta-análise da CONITEC (DAPA-CKD, DECLARE-TIMI e DAPA-HF), descreveremos, a seguir, o racional aprovado pelas agências regulatórias e comunidade científica internacional para a escolha dos desfechos em nefrologia e o significado do resultado para a prática clínica.

RACIONAL PARA DEFINIÇÃO DOS CRITÉRIOS DE DESFECHOS RENAIIS EM ENSAIOS CLÍNICOS

Os estudos DAPA-CKD, DAPA-HF e DECLARE-TIMI seguiram, em sua metodologia, os critérios preconizados para avaliação dos desfechos renais em ensaios clínicos validados por Agências Regulatórias e Sociedades Médicas Internacionais.

A definição dos critérios de progressão de Doença Renal Crônica (DRC) em ensaios clínicos foi objeto de duas colaborações científicas, em 2018 e 2020, em discussões bastante detalhadas e multidisciplinares que incluíram mais de 150 participantes, a saber: representantes de instituições como *Food and Drug Administration* (FDA), Agência Europeia de Medicamento (EMA), *National Kidney Foundation* (NKF), *National Institutes of Health* (NIH), *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) e Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN), pesquisadores que contribuíram para análise dos dados, especialistas em ensaios clínicos e laboratoriais, associações profissionais e grupos de diretrizes, pesquisadores da indústria farmacêutica e pacientes portadores de doença renal crônica.¹⁻⁴

Ambos os grupos de trabalho recomendaram que os ensaios clínicos sobre progressão da DRC devem ter como desfecho de eficácia uma composição de **desfecho clínico duro** “*hard outcome*”, definido pela **falência renal**, e de **desfecho laboratorial substituto** “*surrogate outcomes*”, definido pelo **declínio clinicamente significativo da função renal**, conforme detalhado na Figura 1.¹⁻²

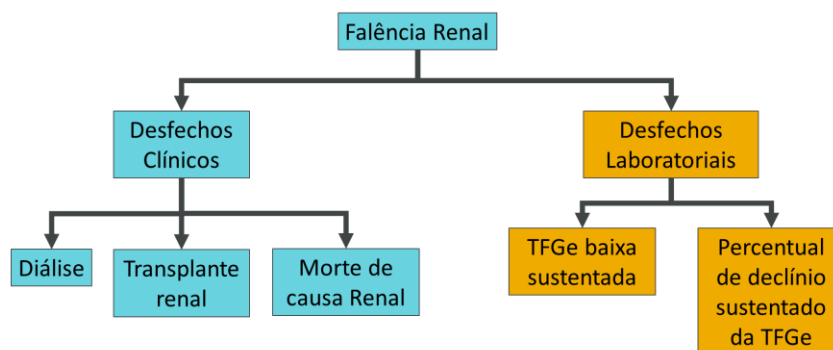


Figura 1. Componentes individuais do desfecho composto de falência renal para ensaios clínicos. Traduzido e adaptado de: Levey *et al*, 2019 e Levin *et al*, 2020.¹⁻²

Diálise= Diálise de manutenção por pelo menos 4 semanas; Transplante renal= receptor de transplante renal; Morte de causa renal= Morte por DRC avançada em pacientes que nunca fizeram Terapia Renal Substitutiva; TFGe baixa sustentada= TFGe $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ por pelo menos 4 semanas; Percentual de Declínio sustentado e clinicamente significativo de TFGe, ou seja, queda de TFGe em 40, 50 ou 57%, sustentado por pelo menos 4 semanas.

O racional para inclusão dos desfechos laboratoriais para avaliação de progressão da DRC é o fato dessa ser uma condição de **lenta evolução**, dado que a velocidade de declínio médio da Taxa de Filtração Glomerular (TFGe) é de apenas 2 a 3 $\text{ml/min/1,73m}^2/\text{ano}$, o que poderia inviabilizar a realização de ensaios clínicos sobre progressão de DRC baseado em eventos exclusivamente clínicos, já que demandaria um maior tamanho amostral e um maior tempo de seguimento para ocorrência desses eventos. Além disso, a redução do declínio sustentado da função renal é um desfecho substituto reconhecido e consistente, com alto valor preditivo positivo para o benefício clínico de um tratamento.¹⁻⁵

Nesse sentido, considerando as recomendações científicas e regulatórias acima descritas, o **DAPA-CKD**, primeiro ensaio clínico dedicado a explorar os potenciais benefícios da dapagliflozina para tratamento da DRC, foi desenhado tendo como **desfecho primário o composto de:**⁶

- 1) Falência renal, ou seja, doença renal estágio terminal (necessidade de diálise, transplante renal ou taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) sustentada $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ou
- 2) Queda sustentada e clinicamente significativa da função renal ($> 50\%$ queda em relação à TFGe basal) ou
- 3) Morte de causa renal ou
- 4) Morte de causa cardiovascular.

Quanto à definição de queda sustentada e clinicamente significativa da função renal, optou-se no DAPA-CKD, após análise e aprovação das agências regulatórias, por um limiar de declínio $> 50\%$ da TFGe, contrastando com alguns outros ensaios que determinaram o limiar em 40%, compreendendo que declínios na TFGe de até 40% poderiam ser causados pelo efeito agudo de redução da TFGe da dapagliflozina, hemodinamicamente mediado, o que não refletiria uma progressão verdadeira da DRC, aumentando o risco de um erro tipo 1 no ensaio clínico. A escolha do limiar de 50%, em detrimento da duplicação da creatinina sérica, ou seja, uma queda $>57\%$ da TFGe, foi preferido por ser uma medida igualmente robusta do declínio significativo na função renal e diminuir o tamanho da amostra e complexidade operacional do ensaio.⁶

SIGNIFICADO CLÍNICO DO RESULTADOS DOS ESTUDOS

Na meta-análise conduzida pela CONITEC incluindo os estudos DAPA-CKD, DAPA-HF e DECLARE-TIMI, observou-se uma consistência dos resultados e benefício da adição de dapagliflozina para a diminuição da progressão renal.

O estudo DAPA-CKD foi interrompido precocemente, cerca de 16 meses antes do prazo inicialmente previsto, por recomendação de um comitê independente de monitoramento de dados, após a ocorrência de 408 eventos do desfecho primário.⁷ A decisão de interromper precocemente o ensaio clínico foi tomada devida **à clara eficácia do tratamento com dapagliflozina**, de forma que, pelos princípios da bioética, não **se justificava continuar expondo os indivíduos do grupo placebo a riscos potenciais adicionais ou impedi-los de se beneficiar da terapia com dapagliflozina**.⁸

Como resultado do **desfecho primário do DAPA-CKD, dapagliflozina reduziu em 39% o tempo para ocorrência de evento cardiorrenal desfavorável** (tempo para Falência renal, tempo para declínio da função renal >50%, tempo para morte CV ou morte renal) com **NNT (Número de pacientes necessários a tratar) de 19**, o que significa que a cada 19 pacientes tratados com dapagliflozina em um período de 2,5 anos, evita-se 1 evento cardiorrenal desfavorável. Quando se analisa cada componente do desfecho primário, verifica-se que a redução do risco relativo com dapagliflozina foi consistente em todos os componentes, sendo o RRR 47% para redução da TFGe em > 50%, 36% para evolução para doença renal em fase terminal e 19% para morte cardiovascular, embora que esse último não tenha atingido significância estatística. (Vide Tabela 2).^{7,9}

Um resultado bastante relevante e de fácil tradução para a prática clínica e de saúde pública foi que no estudo DAPA CKD houve uma redução de tempo para diálise de 34%.⁷ Importante salientar também que os benefícios de dapagliflozina no tratamento da DRC foram independentes do status basal de TFGe, RAC (Relação Albumina-Creatinina na urina), Doença Cardiovascular, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensão Arterial ou Insuficiência Cardíaca (IC) no estudo DAPA-CKD.⁹⁻¹³

Tabela 1. DAPA-CKD: Desfecho primários e seus componentes.^{7,9}

Desfechos Primários	Dapagliflozina	Placebo	HR (IC 95%)	Valor de p
	n/N (%)	n/N (%)		
Desfecho primário composto	197/2152 (9,2)	312/2152 (14,5)	0,61 (0,51 a 0,72)	<0,0001
1)Redução da TFGe ≥ 50%	112/2152 (5,2)	201/2152 (9,3)	0,53 (0,42 a 0,67)	<0,0001
2)Doença renal em fase terminal	109/2152 (5,1)	161/2152 (7,5)	0,64 (0,50 a 0,82)	0,0004
TFGe < 15/mL/min/1,73 m²	84/2152 (3,9)	120/2152 (5,6)	0,67 (0,51 a 0,88)	0,0045
Diálise crônica^a	68/2152 (3,2)	99/2152 (4,6)	0,66 (0,48 a 0,90)	0,0080
Transplante renal^a	3/2152 (0,1)	8/2152 (0,4)	—	NA

3)Morte por causa renal	2/2152 (<0,1)	6/2152 (0,3)	—	NA
4)Morte Cardiovascular	65/2152 (3,0)	80/2152 (3,7)	0,81 (0,58 a 1,12)	0,2029

^a Houve 69 eventos de desfecho para dapagliflozina e 100 eventos de desfecho para placebo para o desfecho combinado de diálise crônica e transplante renal (HR 0,66; IC 95% 0,49, 0,90).

No DAPA-CKD, por ser um estudo orientado em eventos, após alcançada eficácia nos desfechos primários, foram testados os desfechos secundários em ordem hierárquica, a saber: 1º-Desfecho composto renal, 2º-Desfecho composto de morte cardiovascular e hospitalização por IC e 3º- Morte por todas as causas. A significância estatística era necessária antes de proceder para o teste da próxima hipótese no procedimento hierárquico, como detalhado na figura 2. ^{6,14}

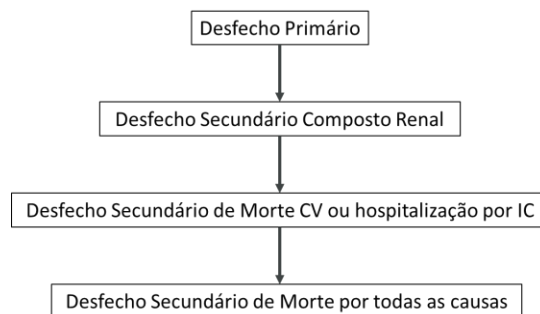


Figura 2. Hierarquia de análises dos desfechos do estudo DAPA-CKD. Traduzido e adaptado de Heerspink *et al*, 2020 e Dmitrienko *et al*, 2018.^{6,14}

Seguindo esse fluxo hierarquizado, dapagliflozina demonstrou-se eficaz **para todos os desfechos secundários**, ou seja, demonstrou **redução do risco relativo de 44% para a ocorrência de desfechos renais isolados** (necessidade de diálise/transplante, progressão da doença ou óbito renal), 29% de redução do risco relativo para ocorrência de **hospitalização por Insuficiência Cardíaca ou morte cardiovascular**, e ainda, uma **redução do risco relativo de 31% para morte por todas as causas**.(Vide Tabela 3).⁷

Tabela 2. DAPA-CKD: Desfechos secundários.^{7,9}

Desfechos Secundários	Dapagliflozina	Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	HR (IC 95%)	Valor de p

Desfecho renal composto por redução da TFGe basal ≥ 50%, doença renal em fase terminal ou morte por causas renais	142/2152 (6,6)	243/2152 (11,3)	0,56 (0,45 a 0,68)	<0,001
Desfecho composto por morte por causas cardiovasculares ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca	100/2152 (4,6)	138/2152 (6,4)	0,71 (0,55 a 0,92)	0,009
Morte por qualquer causa	101/2152 (4,7)	146/2152 (6,8)	0,69 (0,53 a 0,88)	0,004

Durante a plenária da CONITEC, houve também dúvidas acerca dos desfechos de eficácia do DAPA-CKD em relação às curvas de declínio da TFGe, quando se questiona: “...Querida saber se é disso que a gente está falando se é e desse efeito de 0,93 ml/min em média de declínio. É em relação a isso que está dentro do desfecho composto? Qual é o significado clínico essa diferença?... ”49 min

Importante esclarecer que a mudança de TFGe no tempo, avaliado pela diferença entre as curvas de declínio da TFGe, foi um desfecho de eficácia exploratório do DAPA-CKD, portanto, não deve ser considerado o resultado principal do estudo. De qualquer forma, a diferença da taxa de declínio de TFGe entre o grupo dapagliflozina e o placebo de 0,95 mL/min/1,73m²/ano, significa que o tratamento com dapagliflozina gera uma redução significativa da velocidade de progressão da DRC, com **potencial de dobrar o tempo para necessidade de diálise**. Esse achado é consistente com os resultados dos desfechos secundários renais, já que dapagliflozina promoveu uma redução em 44% do risco desfechos renais.⁷

2. Incerteza dos desfechos dos ensaios clínicos de dapagliflozina a longo prazo

No relatório da CONITEC página 53, pontuou-se: “...seriam necessárias mais informações de longo prazo a respeito da eficácia do tratamento com dapagliflozina em participantes dos estudos clínicos apresentados para a formulação de uma recomendação.”

Em relação às evidências sobre eficácia a longo prazo de dapagliflozina, é importante esclarecer que o estudo DAPA-CKD foi interrompido antes do prazo inicialmente previsto por recomendação de um comitê independente de monitoramento de dados. A decisão de interromper precocemente o ensaio clínico foi tomada devida à clara eficácia do tratamento com dapagliflozina, de forma que, pelos princípios da bioética, não se justificava continuar expondo os indivíduos do grupo placebo a riscos potenciais adicionais ou impedi-los de se beneficiar da terapia com dapagliflozina.⁷

De qualquer forma, DECLARE e DAPA-CKD são, até o momento, os ensaios clínicos que envolvem tratamento de DRC com maior duração e, portanto, fornecem resultados de um número expressivo de pacientes por um período de seguimento substancial (17.160 pacientes, com seguimento mediano de 4,2 anos (DECLARE-TIMI) e 4.304 pacientes, com seguimento mediano de 2,4 anos, respectivamente(DAPA-CKD)). Não há expectativa de publicação de novas análise relativas aos desfechos primários de DECLARE, DAPA-HF ou DAPA-CKD.^{7,15}

Os resultados de eficácia e segurança de dapagliflozina foram consistentes também em evidências de mundo real, como no CVD-REAL-3 que envolveu 65.231 pacientes com DM2 com seguimento médio de 14,9 meses. Este estudo multinacional de coorte, com técnica robusta de *propensity score* e publicação seguindo o check-list STROBE, concluiu que o início de tratamento com iSGLT2s (inibidores do cotransporte de sódio e glicose 2), sendo 57,9% dos tratamentos com dapagliflozina, foi associado a menor risco de desfechos renais desfavoráveis em comparação com o início de outros medicamentos hipoglicemiantes. (Vide Figura 2).¹⁶

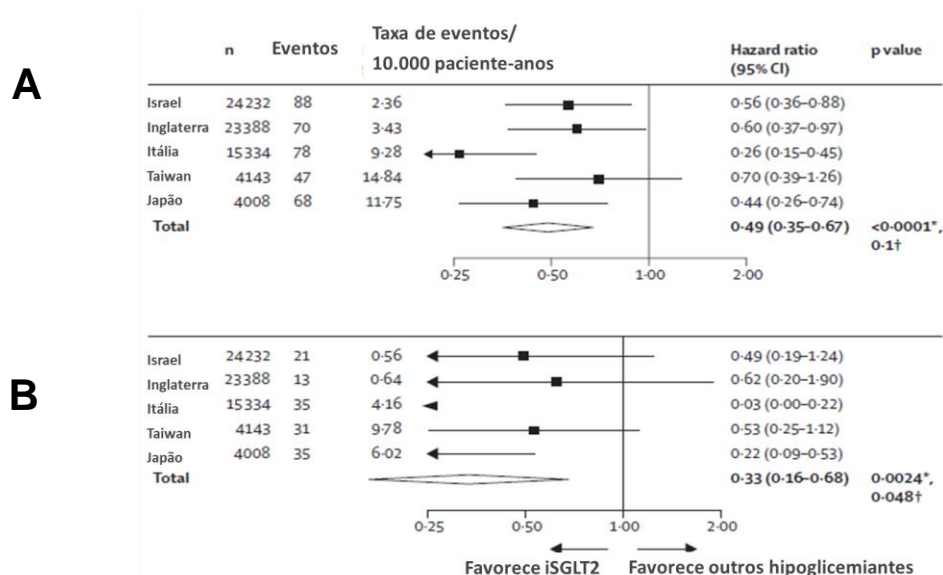


Figura 3. E Resultados do desfecho renal composto e DRET (análise "intention-to-treat"). (A) Composto de declínio de 50% na taxa de filtração glomerular estimada ou DRET. (B) DRET apenas. DRET= doença renal estágio terminal *p valor para inibidores SGLT2 em comparação com outros medicamentos hipoglicemiantes. †heterogeneidade. Traduzido e adaptado de: Heerspink *et al*, 2020.¹⁶

A relevância das evidências de eficácia e segurança de dapagliflozina para o tratamento da DRC foram reconhecidas pela comunidade científica, de forma que os inibidores SGLT2 foram recomendados para tratamento de DRC com recomendação 1A para pacientes com DM2 pelas Diretrizes do KDIGO 2020, após detalhada revisão sistemática liderada pelo grupo da Cochrane.¹⁷ As evidências dos iSGLT2 para pacientes com DRC sem DM2 são bastante recentes, sendo o DAPA-CKD o primeiro estudo a avaliar a eficácia para pacientes sem DM2, e espera-se novas atualizações do KDIGO para pacientes com DRC sem DM2 em breve. As Diretrizes do UKKA 2021 já recomendam iSGLT2 para pacientes com DRC com e sem DM2.¹⁸

Quanto as agências de avaliação de tecnologia em saúde, dapagliflozina foi incorporada para DRC em diferentes países com processo de avaliação de tecnologia em saúde bastante robusto como Reino Unido (Inglaterra), Reino Unido (Escócia), Alemanha.^{19-21;59-60}

3. Incerteza dos desfechos dos ensaios clínicos de dapagliflozina para saúde pública

Do ponto de vista de investimentos em saúde pública global, os orçamentos para DRC se concentram majoritariamente para custos relativos às modalidades de Terapia Renal Substitutiva (TRS-diálise ou transplante renal).²²No Brasil, em 2015, os gastos com TRS corresponderam a 5% de todo orçamento destinado à média/alta complexidade no SUS, mesmo sendo uma terapia destinada a cerca de 0,001% da população brasileira.²³

Nesse sentido, priorizar abordagens de prevenção primária (prevenção do desenvolvimento de doenças renais e suas principais causas) e/ou prevenção secundária (prevenção da progressão da DRC e suas complicações) pode ser uma alternativa mais eficaz e financeiramente sustentável para os sistemas de saúde, ao mesmo tempo em que contribuem para a saúde geral da população e melhora da qualidade de vida.²² De acordo com a linha de cuidado para DRC do Ministério da Saúde, o enfoque do gestor deve estar na prevenção, diagnóstico precoce, tratamento contínuo, controle dos fatores de risco associados e prevenção de complicações, garantindo ações de vigilância e promoção da saúde.²⁴

Um exemplo de que medidas de prevenção secundárias na DRC podem impactar positivamente no sistema de saúde é o estudo de Palmer *et al* que concluiu que a introdução precoce de irbesartana (um bloqueador do receptor de angiotensina) no tratamento de pacientes hipertensos com DM2 e Albuminúria foi capaz de aumentar a expectativa de vida e reduzir custos quando comparado com a introdução tardia da medicação, sendo ambas as estratégias mais custo-efetivas que a do grupo controle (Vide Figura 2).²⁵

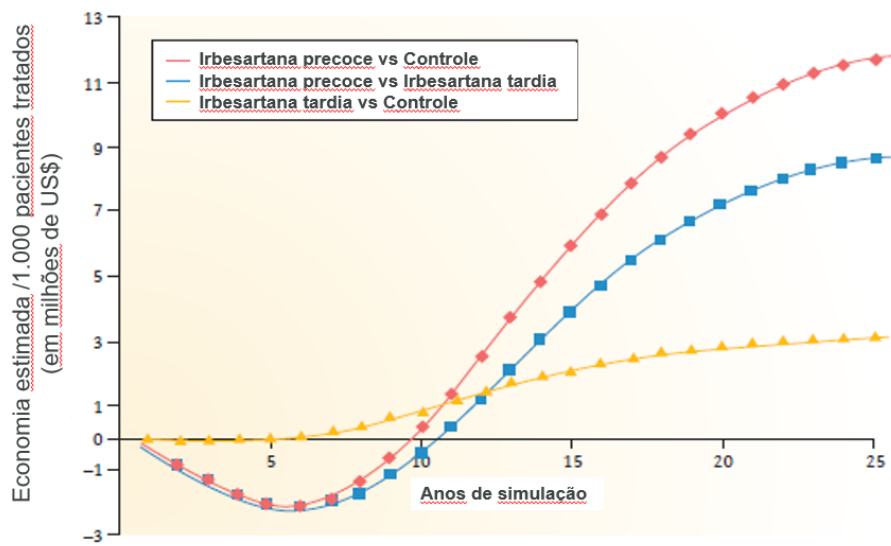


Figura 4. Efeito do irbesartan em pacientes com diabetes e albuminúria sobre os custos por 1.000 pacientes tratados durante um período de 25 anos. A intervenção precoce gera maior economia de custos, embora a curva passe por uma fase negativa durante os 10 primeiros anos. Traduzido e adaptado de Palmer *et al*, 2004 e Vanholder *et al*, 2017.^{22,22}

Ademais, Trivedi *et al* também sugeriram que medidas de renoproteção, que sejam capazes de reduzir a taxa de progressão da DRC em mais de 10%, geram um impacto econômico positivo e cumulativo, principalmente quando são aplicadas nos estágios iniciais da DRC (Vide Figura 3).²⁶

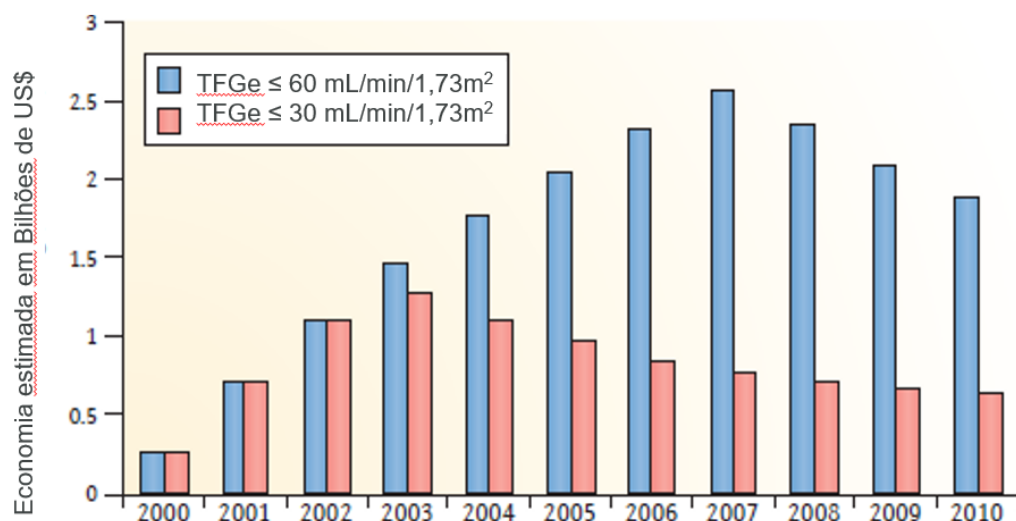


Figura 5. Economia para a sociedade associada à prevenção secundária de DRC. Estimativa de economia com redução da taxa de queda da TFGe em 30%, quando iniciada precocemente (TFGe<60ml/min/1,73m²) ou tardiamente (TFGe<30 ml/min/1,73m²). Traduzido e adaptado de Trivedi *et al*, 2002 e Vanholder *et al*, 2017.^{22,26}

Considerando o exposto acima e os resultados dos ensaios clínicos DAPA-CKD, DECLARE-TIMI e DAPA-HF, a adição da dapagliflozina ao tratamento padrão de DRC no SUS tem o potencial de promover saúde à Sociedade Brasileira, na medida que é capaz de retardar ou prevenir a falência renal, reduzindo o risco relativo de ocorrência de diálise/transplante, progressão da doença ou óbito renal em até 44%.⁸

4. Incerteza sobre a população alvo para a utilização do medicamento

No relatório da CONITEC página 53, pontuou-se: “No estudo com a maior população diagnóstica com DRC (DAPA-CKD) foram incluídos indivíduos com eTFG ≥ 25 a ≤ 75 mL/min/1,73m² e albuminúria (URAC ≥ 200 e ≤ 5000 mg/g), e, portanto, espera-se que indivíduos com essas características devam constituir a população alvo para a utilização do medicamento.”

É necessário mencionar que no estudo DAPA-CKD as limitações de TFGe e/ou Albuminúria **foram apenas para critérios de inclusão, ou seja, apenas para o início de tratamento**. Dessa forma, no estudo DAPA-CKD, o tratamento com dapagliflozina foi mantido mesmo para os pacientes que evoluíram com TFGe<25 mL/min/1,73m², sendo a medicação suspensa apenas se houvesse justificativa clínica clara.⁶

É importante esclarecer também que, para a escolha dos critérios de inclusão do estudo DAPA-CKD, adotou-se uma estratégia de “enriquecimento prognóstico”, selecionando-se uma população de maior probabilidade relativa de apresentar evento em um tempo menor de acompanhamento. Por esse motivo, e após consulta às autoridades regulatórias como EMA e FDA, que se optou por incluir pacientes com DRC e TFGe de ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1.73m² e albuminúria (RAC-relação albumina-creatinina na urina de ≥ 200 a ≤ 5000 mg/g). Dessa forma os resultados do DAPA-CKD devem ser interpretados à luz do seu objetivo que foi avaliar eficácia e segurança da dapagliflozina no tratamento da DRC, e não para identificar a população que mais se beneficiaria desse fármaco.⁶

Esse racional de seleção de uma população de alto risco também foi adotada pelos estudos originais com os inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona-iSRAA (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina - iECA e bloqueadores do receptor de angiotensina-BRAS) que atualmente são o tratamento padrão da DRC. Posteriormente, também foi demonstrada a eficácia dos iSRAAs em reduzir o risco de complicações renais e cardiovasculares em pacientes com DRC com e sem DM2 em um amplo espectro de função renal e Albuminúria.²⁷

As evidências sobre os efeitos da dapagliflozina na população com DRC mais leve, descritas a seguir, apesar de serem de grau de certeza menor, indicam que a dapagliflozina pode ser eficaz e segura em retardar o declínio da função renal para um amplo espectro de gravidade da doença renal, independentemente da etiologia.

Um análise post hoc do DAPA-CKD sugere que os benefícios da dapagliflozina nos desfechos renais e cardiovasculares foi consistente para os pacientes com DRC em todas as categorias de risco do KDIGO, definidas pelos níveis de TFGe e/ou RAC, em pacientes com e sem diabetes tipo 2, sem evidência de heterogeneidade, com p de interação do HR e de redução do risco absoluto de 0,22 e 0,26, respectivamente. (Vide Figuras 5 e 6).²⁸

Tabela 3: Número de pacientes de acordo com a TFGe e RAC

TFGe (mL/min/1,73m ²)	RAC<30mg/g	RAC 30-300mg/g	RAC>300mg/g	Total de pacientes
≥90	-	-	-	0
60-89	-	49	405	454
45-59	-	164	1164	1328
30-44	1	185	1712	1898
15-29	-	46	578	624
<15	-	-	-	0
Total de pacientes	1	444	3859	4304

Baixo Risco	Moderado Risco	Moderadamente Alto Risco	Alto Risco	Muito Alto Risco
-------------	----------------	--------------------------	------------	------------------

Figura 5. Número de pacientes por categorias de risco KDIGO modificadas. As categorias de risco KDIGO referem-se a uma categorização modificada que inclui uma categoria adicional de risco moderadamente alto.⁸

Tabela 4: Taxa de eventos de acordo com os diferentes as categorias de risco do KDIGO para pacientes tratados com dapagliflozina vs placebo.

	(n/N)		Eventos/100pacientes/ano			
Desfecho Composto Primário	Dapagliflozina	Placebo	Dapagliflozina	Placebo	HR (IC 95%)	P de interação

Todos	197/2152	312/2152	4,6	7,5	0,61 (0,51-0,72)	0,22
KDIGO moderadamente alto	19/330	23/289	2,5	3,6	0,71 (0,39-1,30)	
KDIGO alto	30/652	74/697	2,3	5,3	0,44 (0,29-0,67)	
KDIGO muito alto	148/1170	215/1166	6,6	10,0	0,65 (0,53-0,80)	

Figura 6. Efeito relativo e redução absoluta do risco para dapagliflozina nos resultados primários em diferentes subgrupos de categorias de risco KDIGO.²⁸

Análises post hoc dos estudos DECLARE-TIMI 58 e DAPA-HF também sugerem que há consistência dos benefícios cardiorrenais de dapagliflozina em pacientes com DRC e níveis mais baixos de Albuminúria e/ou TFGe mais alta. (Vide Tabelas 4 e 5).²⁹⁻³¹

Tabela 5. Análise post hoc de DECLARE: Desfechos cardiorrenais e renais compostos de acordo com subgrupos de albuminúria.

	Dapagliflozina		Placebo			p-valor	p-valor para interação
	N/N (%)	Kaplan-Meier – taxa de evento	N/N (%)	Kaplan-Meier – taxa de evento	HR (IC 95%)		
Desfecho cardiorenal composto							
RAC ≤ 15 mg/g	123/4538 (2,7%)	2,6%	145/4529 (3,2%)	3,1%	0,84 (0,66 a 1,07)	0,1543	0,0327
RAC 15 a 30 mg/g	68/1281 (5,3%)	5,2%	69/1296 (5,3%)	4,9%	1,01 (0,72 a 1,41)	0,9539	
RAC 30 a 300 mg/g	113/2017 (5,6%)	5,5%	152/2013 (7,6%)	7,2%	0,73 (0,57 a 0,94)	0,0125	
RAC > 300 mg/g	59/594 (9,9%)	9,5%	105/575 (18,3%)	17,7%	0,52 (0,38 a 0,72)	<0,0001	
Desfecho renal composto							
RAC ≤ 15 mg/g	33/4538 (0,7%)	0,7%	60/4529 (1,3%)	1,3%	0,54 (0,35 a 0,83)	0,0048	0,4801
RAC 15 a 30 mg/g	17/1281 (1,3%)	1,3%	35/1296 (2,7%)	2,4%	0,50 (0,28 a 0,89)	0,0190	
RAC 30 a 300 mg/g	39/2017 (1,9%)	2,0%	66/2013 (3,3%)	3,3%	0,59 (0,39 a 0,87)	0,0082	
RAC > 300 mg/g	31/594 (5,2%)	4,8%	75/575 (13%)	12,8%	0,38 (0,25 a 0,58)	<0,0001	

Fonte: Zelniker, 2021 e Mosenson, 2021. RAC: relação albumina-creatinina; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.²⁹⁻³⁰

Tabela 6. Análise post hoc de DAPA-HF-Desfecho renal composto pela categoria de TFGe.

TFGe<60 mL/min/1,73m ²	TFGe≥60 mL/min/1,73m ²	p-valor para
-----------------------------------	-----------------------------------	--------------

Desfecho	Placebo (n=964)	Dapagliflozina (n=962)	Placebo (n=1406)	Dapagliflozina (n=1410)	interação
N (%)	19 (2,0)	18 (1,9)	20 (1,4)	10 (0,7)	0,19
Taxa (IC 95%)	1,5 (0,9 a 2,3)	1,4 (0,9 a 2,2)	1,0 (0,7 a 1,6)	0,5 (0,3 a 0,9)	
HR	0,95 (0,50 a 1,82)		0,49 (0,23 a 1,06)		

Fonte: Jhund, 2021. TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.³¹

Do ponto de vista mecanístico, é plausível que mesmo pacientes com albuminúria leve possam se beneficiar do tratamento com dapagliflozina para prevenir a progressão da DRC, já que mesmo os níveis mais baixos de albuminúria tem relação contínua e linear com aumento do risco cardiovascular.³² Ademais, sabe-se que a nefroproteção mediada pelos iSGLT2 não se baseia apenas na redução dos níveis de albuminúria, mas sim em múltiplos mecanismos de ação, tais como redução da pressão intraglomerular, regulação neurohormonal, redução da hipóxia e sobrecarga renal, melhora da performance cardíaca e redução da inflamação e fibrose.³³⁻³⁷

Além disso, destacamos que as diretrizes da *UK Kidney Association* (UKKA), credenciadas pela NICE, recomendam o uso de inibidores SGLT2 para modificar o risco cardiovascular em pacientes com DRC e DM2 em todo o espectro de albuminúria. (Vide Tabela 6).¹⁸

Tabela 7. Recomendações da UKKA para início de iSGLT2 para adultos com DRC e TFGe≥25 mL/min/1,73m².¹⁸

Indicação de uso de iSGLT2 para o tratamento de DRC*		Recomendação
DRC com DM2	Nefropatia Diabética e RAC≥200mg/g ou IC sintomática e estável ou DAC estabelecida	1A
	Etiologia não-diabética + RAC≥200mg/g	1B
	TFGe≤60mL/min/1,73m ² e RAC<200mg/g	2B
DRC sem DM2	DRC + IC sintomática estável	1A
	DRC + RAC≥200mg/g	1B

*Para essas recomendações, excetuam-se os pacientes com DRPA, DM1 e DRC com necessidade de imunossupressão.

Em conclusão, consideramos que, diante do exposto e pela significativa necessidade médica não-atendida em DRC, acreditamos que a dapagliflozina deveria ser incorporada no SUS para pacientes adultos para o tratamento de DRC, em todo seu amplo espectro, adicional à terapia padrão.

Importante salientar também que uma recomendação de incorporação de dapagliflozina que exija resultados de RAC tem o potencial de excluir pacientes com indicação do tratamento, já que no Brasil, apesar da ampla disponibilidade e baixo custo

desse teste, há ainda uma baixa adesão à solicitação de medidas de albuminúria para os pacientes com DRC. O estudo CKDopps, por exemplo, evidenciou que menos de 40% dos pacientes brasileiros com DRC estágio 3 acompanhados por nefrologistas realizou pesquisa de albuminúria ou proteinúria de forma rotineira.³⁸ Tendo isso em vista, a RAC deve ser a medida preferida da albuminúria, porém, na sua indisponibilidade, pode ser substituída por medidas equivalentes de proteinúria ou quantificação de proteína por fita reagente de urina, validadas internacionalmente. (Vide Tabela 7)^{39,40}

Tabela 8. Equivalência entre exames de quantificação de perda de proteína/albumina na urina.^{39,40}

Exame de quantificação de perda de proteína/albumina na urina	Ausente ou Levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
Relação Albumina-Creatinina na Urina (RAC)	<30mg/g	30-300mg/g	>300mg/g
Relação Proteína-Creatinina na Urina (P/C)	<150mg/g	150-500mg/g	>500mg/g
Proteína em tiras reagente de urina	Negativo ou traços	+	++ ou mais

5. Falta de informação na metodologia do modelo de custo-efetividade a respeito da duração de um ciclo e como foram agregados os valores de utilidades.

A duração de cada ciclo foi de um mês. Na página 187 do relatório técnico-científico estava informado o seguinte “Em ambas as análises de RAC elevada e baixa, as probabilidades de transição entre os estados de saúde definidos pelos estágios de DRC/categorias de TFGs foram derivadas usando dados de contagem de transição mensal assumindo a última observação realizada”. Quanto a utilidade, conforme descrito no relatório na página 411, o modelo permitia escolher a fonte de dados de utilidade, sendo que no modelo enviado, a referência de utilidade considerada foi do DAPA-CKD. “Cada um dos estados de saúde modelados (incluindo estados de saúde transitórios que descrevem a incidência de eventos) recebe uma ponderação de utilidade e a proporção de pacientes que residem em cada estado de saúde informa o acúmulo de QALYs ao longo do tempo. Dois conjuntos de entradas de utilidade são fornecidos, provenientes da literatura publicada e estimados a partir da análise dos dados do nível do paciente do DAPA-CKD (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). O atual modelo de população ampla utiliza os utilitários derivados do DAPA-CKD como padrão. Como o DECLARE TIMI 58 não incluiu dados EQ-5D, os índices de utilidade não puderam ser recalculados para o conjunto de dados unificado.” A figura 6 demonstra onde no modelo poderia ser escolhida a referência do perfil de utilidade.

Utility Profile

Select Utility Profile: DAPA-CKD Utility

Published Utility
DAPA-CKD Utility

Health state utility | Event-related utility decrements | All utility decrements

Health state	Mean	SE	Notes
CKD 1	0,77	0,005	Each health state utility must be a value between 0 and 1 (inclusive).
CKD 2	0,77	0,005	
CKD 3a	0,77	0,005	
CKD 3b	0,77	0,005	
CKD 4	0,76	0,006	
CKD 5 (pre-RRT)	0,73	0,01	
Dialysis	0,68	0,014	
Kidney transplant	0,71	0,07	

Utility Profile Notes: Derived from DAPA-CKD

Load Save as new Save Delete Close

Figura 6. Foto do modelo de custo-efetividade em que é possível escolher a fonte para os dados de utilidade.

6. Apresentação dos resultados da relação de custo-efetividade para os diferentes subgrupos (diferentes coortes), com e sem Diabetes tipo 2 e com e sem Albuminúria.

No relatório da CONITEC página 47, pontuou-se: “Devido à importância atribuída pelo demandante aos fatores que poderiam modificar as taxas de eventos, neste caso, adaptando o modelo para incluir separadamente coortes com diagnóstico de diabetes tipo 2 e albuminúria, esperava-se que as relações de custo-efetividade incrementais estimadas para os diferentes subgrupos (diferentes coortes), com e sem diabetes e com e sem albuminúria, fossem pelo menos apresentadas e discutidas. Outra questão diz respeito às taxas de filtração glomerular, provavelmente avaliadas na análise de sensibilidade, mas que poderiam ser exploradas em mais detalhes, principalmente no que diz respeito ao possível efeito na RCEI. Mostrou-se, por exemplo, que no subgrupo com eTFG <45 a RCEI cai para menos de R\$ 5.000,00, de forma que os resultados para outras faixas de eTFG poderiam ser apresentados e discutidos de forma detalhada.”

No modelo enviado pela AstraZeneca na submissão, os efeitos das variáveis diabetes, Albuminúria e taxa de filtração glomerular poderiam ser analisados pela análise de sensibilidade e pela seleção dos subgrupos na aba “model interface”.

A análise de cenários demonstrou que a análise de custo-efetividade foi bastante robusta e a dapagliflozina permaneceu custo-efetiva (limiar de 1PIB per capita) em todos os cenários, independentemente dos níveis de Relação Albumina-Creatinina Urinária (RACu) ou comorbidades.

ICER (Custo/QALY)

Tabela 9: Resultado do ICER (custo/QALY) para diferentes subgrupos e forma de avaliação no modelo.

Subgrupo	ICER (custo/QALY)	Avaliação no modelo
Com diabetes	R\$7.215,39	<div> <div>Analysis</div> <div>Broad Population</div> <div>Subgroup:</div> <div>T2DM</div> <div>its</div> <div>sumed</div> <div> <div>Distribution of patients by UACR:</div> <div> <div>Low UACR</div> <div>Elevated UACR</div> </div> <div> <div>urce: DAPA-CKD</div> <div>75%</div> <div>25%</div> </div> <div> <div>urce: DAPA-CKD</div> <div></div> <div></div> </div> <div>urce: DAPA-CKD</div> </div> </div>
Sem diabetes	R\$7.238,75	<div> <div>Analysis</div> <div>Broad Population</div> <div>Subgroup:</div> <div>No T2DM</div> <div>its</div> <div>sumed</div> <div> <div>Distribution of patients by UACR:</div> <div> <div>Low UACR</div> <div>Elevated UACR</div> </div> <div> <div>urce: DAPA-CKD</div> <div>75%</div> <div>25%</div> </div> <div> <div>urce: DAPA-CKD</div> <div></div> <div></div> </div> <div>urce: DAPA-CKD</div> </div> </div>
Com albuminuria	R\$1.799,67	<div> <div>Analysis</div> <div>Broad Population</div> <div>Subgroup:</div> <div>Overall</div> <div>nts</div> <div>ssumed</div> <div> <div>Distribution of patients by UACR:</div> <div> <div>Low UACR</div> <div>Elevated UACR</div> </div> <div> <div>urce: DAPA-CKD</div> <div>0%</div> <div>100%</div> </div> <div> <div>urce: DAPA-CKD</div> <div></div> <div></div> </div> <div>urce: DAPA-CKD</div> </div> </div>

Sem albuminúria	R\$13.921,08	
População do DAPA CKD	R\$ 4.951,52	
Com albuminúria ou com diabetes (População incorporada pelo NICE)	R\$7.021,858	<p>A população que o <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) aprovou a incorporação de dapagliflozina para pacientes com DRC é constituída basicamente da população que foi incluída no estudo pivotal Dapa CKD, ie, $TFGe \geq 25$ a ≤ 75 mL/min/1,73m² e Albuminúria ($RACu \geq 200$ e ≤ 5000 mg/g) acrescida dos pacientes com diabetes tipo 2 (DM2), independente de haver ou não albuminúria. O modelo não foi desenvolvido para contemplar a combinação desses dois subgrupos. Mas, o ICER para essas duas condições combinadas (diabetes tipo 2 ou albuminúria) seria uma média ponderada do ICER da população do Dapa CKD (R\$ 4.951,52) e da população com DM2 sem albuminúria (R\$ 9.452,30). Abaixo os passos no modelo para cálculo da população com DM2 sem albuminúria. Pelo cálculo utilizado premissas epidemiológicas (Planilha de impacto orçamentário), 54% da população seria elegível por ter albuminúria e 46% seria elegível por ter DM2 sem albuminúria. O ICER estimado considerando essas distribuições e o valor do ICER isolado para as duas populações seria $(R\\$ 4.951,52 \times 54\%) + (R\\$ 9.452,30 \times 46\%) = R\\$ 2.673,8 + R\\$ 4.348,06 = R\\$ 7.021,858$.</p>

		<div><div><div>Population demographics</div><div><div>Select Population Profile: <div>Low UACR: T2DM</div></div><div>Demographics CKD History</div><div><table><tr><th>Demographic</th><th>Mean</th><th>SE</th><th>Notes</th></tr><tr><td>Age (years)</td><td>64,09</td><td>0,13</td><td rowspan="10">Specify baseline population characteristics.</td></tr><tr><td>Female (%)</td><td>0,32</td><td>0,01</td></tr><tr><td>Type 2 diabetes (%)</td><td>1,00</td><td>0,00</td></tr><tr><td>BMI (kg/m^2)</td><td>31,17</td><td>0,10</td></tr><tr><td>Race: White (%)</td><td>0,61</td><td>0,01</td></tr><tr><td>Race: Black or African American (%)</td><td>0,04</td><td>0,00</td></tr><tr><td>Race: Other (%)</td><td>0,08</td><td>0,00</td></tr><tr><td>ACE (%)</td><td>0,37</td><td>0,01</td></tr><tr><td>ARB (%)</td><td>0,58</td><td>0,01</td></tr><tr><td colspan="3">Population Profile Notes:</td></tr></table><div><div>Load</div><div>Save as new</div><div>Save</div><div>Delete</div><div>Close</div></div></div></div></div><div><div>Analysis</div><div>Broad Population</div><div>Subgroup:</div><div>T2DM</div><div>ts</div><div>umed</div><div>Distribution of patients by UACR:</div><div>Low UACR</div><div>100%</div><div>Elevated UACR</div><div>0%</div><div>urce: DAPA-CKD</div><div>urce: DAPA-CKD</div><div>urce: DAPA-CKD</div></div></div>	Demographic	Mean	SE	Notes	Age (years)	64,09	0,13	Specify baseline population characteristics.	Female (%)	0,32	0,01	Type 2 diabetes (%)	1,00	0,00	BMI (kg/m^2)	31,17	0,10	Race: White (%)	0,61	0,01	Race: Black or African American (%)	0,04	0,00	Race: Other (%)	0,08	0,00	ACE (%)	0,37	0,01	ARB (%)	0,58	0,01	Population Profile Notes:		
Demographic	Mean	SE	Notes																																		
Age (years)	64,09	0,13	Specify baseline population characteristics.																																		
Female (%)	0,32	0,01																																			
Type 2 diabetes (%)	1,00	0,00																																			
BMI (kg/m^2)	31,17	0,10																																			
Race: White (%)	0,61	0,01																																			
Race: Black or African American (%)	0,04	0,00																																			
Race: Other (%)	0,08	0,00																																			
ACE (%)	0,37	0,01																																			
ARB (%)	0,58	0,01																																			
Population Profile Notes:																																					
TFGe<45	R\$ 4.631,15	<div><div>Analysis</div><div>Broad Population</div><div>Subgroup:</div><div>eGFR <45</div><div>nts</div><div>umed</div><div>Distribution of patients by UACR:</div><div>Low UACR</div><div>75%</div><div>Elevated UACR</div><div>25%</div><div>urce: DAPA-CKD</div><div>urce: DAPA-CKD</div><div>urce: DAPA-CKD</div></div>																																			
TFGe≥45	R\$ 10.660,72	<div><div>Analysis</div><div>Broad Population</div><div>Subgroup:</div><div>eGFR ≥45</div><div>its</div><div>umed</div><div>Distribution of patients by UACR:</div><div>Low UACR</div><div>75%</div><div>Elevated UACR</div><div>25%</div><div>urce: DAPA-CKD</div><div>urce: DAPA-CKD</div><div>urce: DAPA-CKD</div></div>																																			

4. Inconsistências sobre o preço de dapagliflozina e o preço de losartana consultados pela CONITEC versus o relatório da demandante.

O preço proposto para incorporação refere-se ao preço de dapagliflozina com ICMS18%, ie, R\$66,59 a caixa com 30 comprimidos de 10 mg cada. O preço proposto é o mesmo que foi ofertado e está em contrato para compras para o diabetes, conforme relatório de incorporação (Figura 7).

Tabela com nova proposta de preço pelas empresas representantes das tecnologias

	Preço anterior (caixa 30 cp)	Preço anterior tratamento/ano	Preço proposto (caixa 30 cp)	Preço proposto tratamento/ano
Dapagliflozina 10 mg	77,72	932,40	54,60	655,20
Empagliflozina 10 ou 25 mg	89,21	1.070,52	82,11	985,32

Fonte: Relatório de incorporação DM2

Figura 7: Tabela apresentada no relatório da CONITEC para avaliação de dapagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2.⁴¹

O preço praticado de R\$2,17, pontuado pela CONITEC em seu relatório, considera a média ponderada no SIASG em estados com diferentes ICMS e, por isso, há uma divergência do valor, considerando que a dapagliflozina está no grupo 2 de financiamento.

Quanto à diferença no preço de losartana apresentado pela AstraZeneca no dossiê (R\$0,02) e o valor encontrado no BPS pelos técnicos da CONITEC (R\$0,06), provavelmente refere-se à diferença de valor pela data de execução do relatório. Nos modelos descritos nesse documento alteramos para o valor atualizado (R\$0,06). Entretanto, como dapagliflozina é uma terapia adicional ao padrão de tratamento, o qual pode ser a losartana, a atualização de seu valor será refletida tanto no grupo de dapagliflozina + padrão de tratamento quanto no grupo de padrão de tratamento, dessa forma, não seria observada alterações nos resultados do modelo.

7. Inclusão dos custos com os estados de saúde e morte no modelo de impacto orçamentário.

Referente ao comentário presente no relatório da CONITEC: *“Outra questão é o custo com os estados de saúde e morte, cuja utilização não tem respaldo em Diretrizes Metodológicas, uma vez que, quando se deixa de utilizar recursos em função da eficácia ou segurança de um medicamento dentro de um sistema de saúde como o SUS, esses recursos serão utilizados, na prática, por outros pacientes e não há economia de recursos.”* **Página 49**

De acordo com as “DIRETRIZES METODOLÓGICAS – Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil”, a recomendação brasileira presente na página 53 é de que todos os custos diretos cobertos pelo sistema público deverão ser computados (Figura 8).⁴²

ANEXO A – RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES BRASILEIRAS PARA ESTUDOS DE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
Característica	Descrição
Perspectiva	<ul style="list-style-type: none"> Gestor do sistema de saúde, em diferentes instâncias (federal, estadual, municipal, saúde suplementar, hospitais e centros de saúde)
Custos Incluídos	<ul style="list-style-type: none"> Custos diretos, incorridos pelo gestor Custos da nova tecnologia em si e custos a ela associados (ex.: internações, tratamento de eventos adversos, necessidade de co-intervenção sinérgica, quando aplicáveis)
Horizonte Temporal	<ul style="list-style-type: none"> De 3 a 5 anos, de acordo com a necessidade de previsão orçamentária do gestor Os resultados devem ser disponibilizados ao longo do tempo, desagregados em períodos de tempo apropriados ao gestor, geralmente ano a ano
	<ul style="list-style-type: none"> Cenário de referência (o conjunto atual de intervenções)

53

Figura 8: Resumo das recomendações brasileiras para estudos de análise de impacto orçamentário.⁴²

Na página 41 da mesma diretriz acima mencionada, é pontuada a interpretação do resultado do modelo de impacto orçamentário que serviu como base também para a interpretação dos resultados do modelo econômico apresentado para incorporação de dapagliflozina para pacientes com doença renal crônica “Caso o valor resultante seja negativo, haveria uma situação na qual a adoção de um dos cenários significaria uma economia de recursos monetários, ou seja, gastaria-se menos se essa tecnologia fosse incorporada ao sistema.”⁴²

Todos os estados de saúde incluídos no modelo (manejo da DRC por estágio, manejo da DRC em estágio terminal, hospitalização por IC e morte cardiovascular) foram calculados considerando os recursos de saúde incorridos pelo gestor, conforme recomendação na Diretriz do Ministério da Saúde para cálculo de impacto orçamentário. Cabe destacar que os custos dos estados de saúde não estão considerando o fator de correção de 2,8 que vem sendo usado por alguns grupos de Avaliação de Tecnologia em Saúde e avaliações da CONITEC, o que acrescentaria um custo ainda maior para os estados de saúde⁴³⁻⁴⁵.

Especificamente quanto ao custo de morte considerado no modelo, o custo considerado foi o custo de fim de vida. Trata-se de recursos utilizados pelos pacientes antes do óbito. O custo foi calculado considerando as hospitalizações que resultaram em óbito calculado pelo DATASUS.

De toda forma, os resultados dos diferentes cenários de impacto orçamentário apresentados na pergunta 8 abaixo serão apresentados deixando em separado o custo de aquisição dos medicamentos e o resultado do impacto orçamentário, considerando-se os custos diretos incorridos pelo gestor.

8. Não inclusão do custo de terapia padrão no grupo em uso de dapagliflozina no cenário de incorporação do modelo de impacto orçamentário.

A AstraZeneca reconhece que, no modelo enviado no dossiê, não estávamos somando o custo de terapia padrão no cenário de incorporação de dapagliflozina, por um erro técnico de cálculo e não intencional. Tão logo da liberação do vídeo da 110ª reunião da CONITEC, a empresa contratada pela AstraZeneca para elaboração dos modelos econômicos enviou um ofício à CONITEC esclarecendo o ocorrido. Entendemos a importância das análises para tomada de decisão, pedimos desculpas e apresentamos abaixo o novo cálculo.

Cabe destacar que na **página 49** do relatório da CONITEC, pontua-se sobre este tema: “Esse aspecto introduz um erro na análise uma vez que são descontados do custo do cenário projetado R\$ 133,00 por ano por paciente que, em relação ao custo anual de aquisição da dapagliflozina de R\$ 810,00 por paciente, representa uma parcela considerável.” Entretanto, o custo de R\$ 133,00 apontado pela CONITEC foi somado de forma incorreta. A terapia padrão seria captopril ou enalapril ou losartana, logo, a média ponderada dos custos da terapia padrão seria de **R\$35,32 por paciente/ano** (Tabela 10), e não a soma dos custos desses três medicamentos (R\$ 133,00).

Tabela 10: Cálculo do custo da terapia padrão⁴⁶

	Custo anual no BPS	Frequência de uso	
iECA (Média ponderada de considerando que quem usa iECA, 50% usa captopril e 50% usa enalapril)	R\$ 66,82	32,50%	R\$ 21,72
BRA	R\$ 20,16	67,50%	R\$ 13,61
Custo terapia padrão			R\$ 35,32

O impacto orçamentário corrigido para toda a população com doença renal (população de bula) com a correção solicitada pela CONITEC é apresentado na tabela 11.

Tabela 11: Impacto orçamentário em 5 anos para a população com DRC (população de bula) após ajuste solicitado pela CONITEC (Cenário Base corrigindo apenas o market share da terapia padrão)

	2023	2024	2025	2026	2027
Número de pacientes	2.322.138	2.345.316	2.367.542	2.389.314	2.410.325
Cenário sem dapagliflozina	R\$ 2.695.001.110	R\$ 4.472.631.603	R\$ 6.213.299.097	R\$ 7.917.956.162	R\$ 9.586.985.161
Cenário com dapagliflozina	R\$ 2.856.047.279	R\$ 4.593.277.213	R\$ 6.271.748.522	R\$ 7.881.131.771	R\$ 9.488.152.288
Aquisição de dapagliflozina	R\$ 161.046.170	R\$ 120.645.610	R\$ 58.449.425	-R\$ 36.824.391	-R\$ 98.832.873

Impacto orçamentário anual	R\$ 161.046.170	R\$ 120.645.610	R\$ 58.449.425	-R\$ 36.824.391	-R\$ 98.832.873
Impacto orçamentário acumulado	R\$ 161.046.170	R\$ 281.691.779	R\$ 340.141.205	R\$ 303.316.814	R\$ 204.483.941

*Market share considerado foi o mesmo enviado no dossiê de submissão. **Ano 1:**14%. **Ano 2:**18%. **Ano 3:** 22%. **Ano 4:** 25%. **Ano 5:**32%

Entretanto, com a incorporação de dapagliflozina para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR) e que permanecem sintomáticos apesar da terapia padrão deliberado na 108ª reunião da CONITEC, calculou-se o número de pacientes com doença renal crônica que já seriam elegíveis a dapagliflozina pela incorporação para insuficiência cardíaca, conforme abaixo.

Tabela 12: Pacientes coberto pelo PCDT de ICFeR com DRC

	2023	2024	2025	2026	2027
População elegível de acordo com o relatório da CONITEC	230.722	235.358	240.094	244.933	249.876
Prevalência de DRC em pacientes com ICFeR ⁵¹	33%	33%	33%	33%	33%
Total População com ICFeR, sintomáticos apesar da terapia padrão com DRC	76.138	77.668	79.231	80.828	82.459

Outro ponto que não havia sido considerado no modelo anterior enviado para a CONITEC é a exclusão dos pacientes com DRC que já estão em diálise ou transplantados, para os quais não há evidências claras quanto à eficácia e segurança de dapagliflozina, portanto, neste novo modelo, após consulta com especialistas, julgamos mais apropriado a exclusão desses pacientes. A proporção de pacientes com DRC em diálise é de 8,1% e a proporção de pacientes transplantados de acordo com a PNS é de 3,9%⁶³. Dessa forma, o cálculo da população elegível após todos os ajustes, seria conforme tabela abaixo.

Tabela 13: Cálculo da população com DRC (população de bula) elegível ao uso de dapagliflozina após retirada da intersecção dos pacientes com ICFeR e pacientes em diálise (**Cenário Base – resultado final**)

	2023	2024	2025	2026	2027
População 18a+ ⁴⁷	163.465.276,00	165.088.471,00	166.606.553,00	168.071.704,00	169.485.837,00
Prevalência de DRC ⁴⁸	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%
DRPAD (%) ⁴⁹	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
DM1(%) ^{48,50}	3,12%	3,12%	3,12%	3,12%	3,12%
ICFeR NYHA IV (%) ⁵¹	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%
Pacientes cobertos pelo PCDT de DM2 ⁵²	27.148	28.509	29.855	30.129	30.394

Pacientes cobertos pela incorporação para ICFe ^{*51-53}	76.138	77.668	79.231	80.828	82.459
Pacientes em diálise/transplantados ^{*63}	12%	12%	12%	12%	12%
Total	1.976.482	1.994.243	2.010.649	2.027.419	2.043.515

DRPAD: doença renal policística autossômica dominante. **DM1:** diabetes mellitus tipo 1. **ICFe:** insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. **NYHA:** New York Heart Association. **DM2:** diabetes mellitus tipo 2. **PCDT:** Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. *Não considerados no modelo anterior submetido à CONITEC.

Dessa forma, calculou-se um novo impacto orçamentário que inclui o ajuste solicitado pela CONITEC e também considera a exclusão da intersecção dos pacientes com DRC que já tenham acesso à dapagliflozina pela incorporação da dapagliflozina para ICFe, bem como a exclusão dos pacientes que já estão em diálise/transplantados. O resultado final do impacto orçamentário para a população com DRC (cenário base - população de bula) é apresentado na tabela 14.

Tabela 14: : Impacto orçamentário em 5 anos para a população com DRC (população de bula) após ajuste solicitado pela CONITEC e retirada da intersecção dos pacientes com ICFe e pacientes em diálise/transplantados (**Cenário Base – resultado final**)

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

*Market share considerado foi o mesmo enviado no dossiê de submissão. **Ano 1:**14%. **Ano 2:**18%. **Ano 3:** 22%. **Ano 4:** 25%. **Ano 5:**32%

O investimento na aquisição de dapagliflozina variou de R\$224 milhões no primeiro ano até R\$ 529,9 milhões no último ano. Como a dapagliflozina traz a redução de eventos de alto custo, sobretudo a diálise, como resultado ao longo dos anos há uma redução do impacto orçamentário anual, apresentando economia para o sistema para o tratamento desta condição a partir do quarto ano.

Como solicitado pela CONITEC para o modelo de custo-efetividade, abaixo calculou-se também o impacto orçamentário para 2 diferentes cenários, considerando Albuminúria e presença ou não de diabetes: **cenário alternativo 1:** pacientes com DRC e Albuminúria (população do estudo DAPA CKD). **Cenário alternativo 2:** pacientes com DRC e Albuminúria ou DRC e diabetes mellitus tipo 2 (população que foi incorporada pelo NICE).

Cenário alternativo 1: pacientes com DRC e albuminúria.

Tabela 15: Cálculo da população com DRC e Albuminúria que seria elegível ao uso de dapagliflozina (Cenário alternativo 1 – População do estudo DAPA-CKD) ⁵⁴⁻⁵⁶

	2023	2024	2025	2026	2027
# pacientes com DRC ⁵⁴	2.451.979	2.476.327	2.499.098	2.521.076	2.542.288
%TFGe 25-75 ⁵⁵	53,33%	53,33%	53,33%	53,33%	53,33%
RACuR>200 (%) ⁵⁶	18,70%	18,70%	18,70%	18,70%	18,70%
N Subtotal pacientes	244.544	246.972	249.243	251.435	253.551
DRPAD (%) ⁴⁹	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
DM1(%) ^{48,50}	3,42%	3,42%	3,42%	3,42%	3,42%
ICFErr NYHA IV (%) ⁵¹	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%
Total de pacientes com DM2, DRC e albuminúria cobertos pelo PCDT atual ^{41, 52}	2.683	2.814	2.947	3.094	3.249
Total de pacientes com ICFEr, DRC e albuminúria cobertos pelo PCDT atual ⁵¹⁻⁵³	14.238	14.524	14.816	15.115	15.420
Total população com DRC e albuminúria	219.846	221.781	223.554	225.231	226.819

DRPAD: doença renal policística autossômica dominante. DM1: diabetes mellitus tipo 1. ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. NYHA: New York Heart Association. DM2: diabetes mellitus tipo 2. PCDT: Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

O cálculo de Market share foi feito seguindo a mesma lógica enviada no primeiro relatório, isto é, com diferentes curvas de adoções para pacientes atendidos na atenção básica versus pacientes na atenção especializada. Para este cenário, considerou-se que 70% dos pacientes seriam atendidos em atenção especializada e 30% seriam atendidos na atenção básica. Pela ausência de dados publicados sobre isso, consultou-se dois nefrologistas com experiência no sistema público de saúde para definição desta estimativa.

Tabela 16: Market share na população com doença renal crônica e albuminúria (Cenário Alternativo 1)

	2023	2024	2025	2026	2027
Market Share Cenário Alternativo 1	31%	39%	47%	54%	70%

Tabela 17: Impacto orçamentário em 5 anos para a população com DRC e albuminúria (Cenário alternativo 1)

	2023	2024	2025	2025	2026
Número de pacientes elegíveis	219.846	221.781	223.554	225.231	226.819
Cenário sem dapagliflozina	R\$ 255.146.427	R\$ 423.140.748	R\$ 587.356.691	R\$ 747.858.090	R\$ 904.690.454

Cenário com dapagliflozina	R\$ 288.907.373	R\$ 447.439.409	R\$ 598.114.290	R\$ 740.000.248	R\$ 885.076.892
Aquisição de dapagliflozina	R\$ 55.223.776	R\$ 70.086.566	R\$ 85.138.529	R\$ 98.552.527	R\$ 128.654.005
Impacto orçamentário anual	R\$ 33.760.945	R\$ 24.298.660	R\$ 10.757.599	-R\$ 7.857.842	-R\$ 19.613.562
Impacto orçamentário acumulado	R\$ 33.760.945	R\$ 58.059.606	R\$ 68.817.205	R\$ 60.959.363	R\$ 41.345.801

Cenário alternativo 2: pacientes com DRC e albuminúria ou diabetes mellitus tipo 2.

Para o cálculo do cenário 2, incluiu-se aqueles pacientes do **cenário alternativo 1** (DRC e albuminúria) adicionados dos pacientes com diabetes e sem Albuminúria (**Tabela 18**).

Tabela 18: Cálculo da população com DRC e Albuminúria ou diabetes mellitus tipo 2 que seria elegível ao uso de dapagliflozina (Cenário alternativo 2 – população incorporada pelo NICE)

	2023	2024	2025	2026	2027
Cálculo população com DM2, DRC e sem albuminúria					
População 18a+	163.465.276,00	165.088.471,00	166.606.553,00	168.071.704,00	169.485.837,00
Prevalência de diabetes mellitus ⁶²	7,70%	7,70%	7,70%	7,70%	7,70%
# população com diabetes no Brasil	12.586.826	12.711.812	12.828.705	12.941.521	13.050.409
Prevalência de DRC nos pacientes com diabetes ⁶³	4,1%	4,1%	4,1%	4,1%	4,1%
Proporção de pacientes com DM2 ⁶¹	90%	90%	90%	90%	90%
# pacientes com DRC e DM2	464.454	469.066	473.379	477.542	481.560
% TFG _e 25-75 ⁵⁵⁻⁵⁶	53,33%	53,33%	53,33%	53,33%	53,33%
% com UACR<200 ⁵⁶	81,3%	81,3%	81,3%	81,3%	81,3%
População com DM2, DRC (TFG _e 25-75 e UACR <200)	201.387	203.387	205.257	207.062	208.804
Pacientes já cobertos pelo PCDT atual de DM2 ^{41,57,58}	11.666	12.235	12.812	13.452	14.125
População com DRC, diabetes e sem albuminúria	189.722	191.152	192.445	193.610	194.679
Cálculo população com DRC e albuminúria ou DRC e diabetes mellitus tipo 2					
População com DRC, diabetes e sem albuminúria	189.722	191.152	192.445	193.610	194.679
População com DRC e albuminúria	219.846	221.781	223.554	225.231	226.819
Total população com DRC e albuminúria ou DM2	409.568	412.933	416.000	418.840	421.498

DRPAD: doença renal policística autossômica dominante. DM1: diabetes mellitus tipo 1. ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. NYHA: New York Heart Association. DM2: diabetes mellitus tipo 2. PCDT: Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

De igual forma, o Market share foi calculado seguindo a mesma lógica enviada no primeiro relatório, isto é, com diferentes curvas de adoções para pacientes atendidos na atenção básica versus pacientes na atenção especializada. Para os pacientes

com DRC, diabetes e sem Albuminúria, considerou-se a mesma proporção da população com DRC em geral (85,20% na atenção básica e 14,8% na atenção especializada).

Tabela 19: Market share na população com doença renal crônica e Albuminúria ou diabetes mellitus tipo 2 (**Cenário alternativo 2**)

	2023	2024	2025	2026	2027
Market Share Cenário Alternativo 2	23%	29%	35%	41%	52%

Abaixo são apresentados os resultados de impacto orçamentário para pacientes com DRC e com albuminúria ou DRC e diabetes mellitus tipo 2.

Tabela 20: Impacto orçamentário em 5 anos para a população com DRC e albuminúria (**Cenário alternativo 2**)

	2023	2024	2025	2025	2026
Número de pacientes elegíveis	409.568	412.933	416.000	418.840	421.498
Cenário sem dapagliflozina	R\$ 475.331.877	R\$ 788.023.027	R\$ 1.093.498.721	R\$ 1.391.825.958	R\$ 1.683.095.559
Cenário com dapagliflozina	R\$ 521.996.546	R\$ 821.706.436	R\$ 1.108.498.044	R\$ 1.382.602.654	R\$ 1.654.718.205
Aquisição de dapagliflozina	R\$ 76.330.779	R\$ 97.033.887	R\$ 117.979.680	R\$ 139.148.281	R\$ 177.600.711
Impacto orçamentário anual	R\$ 46.664.669	R\$ 33.683.408	R\$ 14.999.322	-R\$ 9.223.304	-R\$ 28.377.354
Impacto orçamentário acumulado	R\$ 46.664.669	R\$ 80.348.077	R\$ 95.347.400	R\$ 86.124.095	R\$ 57.746.742

A população elegível no cenário alternativo 1 (população do estudo DAPA-CKD) representa cerca de 10% da população com doença renal crônica do cenário base, enquanto a população do cenário alternativo 2 representa cerca de 20% da população total com doença renal crônica (cenário base). Cabe destacar que no cenário base (toda população com DRC) muitos pacientes seriam beneficiados com a incorporação, o que, consequentemente possibilitaria uma maior redução de eventos das complicações na progressão renal e maior impacto positivo na saúde pública brasileira.

5. CONCLUSÕES

A DRC é considerada um problema de saúde pública com alto impacto para a Sociedade Brasileira, já que os **pacientes com DRC ainda possuem um alto risco residual de progressão da doença, eventos cardiovasculares e óbitos**, mesmo se em tratamento adequado com as terapias atualmente disponíveis no SUS (iECAs ou BRA). Dessa forma, fica evidente que **opções terapêuticas adicionais são necessárias**.

A dapagliflozina é uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento da DRC, tendo sido avaliada em ensaios clínicos com robustez metodológica, cujos desfechos são coerentes com o que é preconizado pelas agências regulatórias e pela comunidade científica. Quanto aos benefícios clínicos da adição de dapagliflozina à terapia padrão, destaca-se:

- **Dapagliflozina reduziu em 39% o risco de evento cardiorenal** desfavorável (Tempo para Falência renal, declínio da função renal>50%, morte CV ou morte renal) com NNT de 19;

- **Dapagliflozina reduziu em 34% o tempo para início de diálise;**
- **Dapagliflozina reduziu em 44% os desfechos renais isolados (necessidade de diálise/transplante, progressão da doença ou óbito renal);**
- **Dapagliflozina reduziu em 29% o risco de hospitalização por Insuficiência Cardíaca ou morte cardiovascular;**
- **Dapagliflozina reduziu em 31% o risco de morte por todas as causas;**
- **Análises de subgrupos de DECLARE e DAPA-HF demonstram que o benefício do tratamento com dapagliflozina se estende a pacientes em um amplo espectro da DRC, e independente da etiologia ser diabética ou não-diabética.**
- **Diretrizes científicas internacionais recomendam o uso dos iSGLT2s para o tratamento de DRC.**

Cabe destacar que o **estudo DAPA-CKD foi interrompido antes do prazo pela eficácia clara do tratamento. Não sendo possível por esse motivo haver dados de mais longo prazo.**

Quanto ao impacto econômico da incorporação de dapagliflozina para tratamento da DRC no SUS, destaca-se:

- As análises de custo-efetividade para diferentes subgrupos (albuminúria, com ou sem diabetes), demonstraram que dapagliflozina foi custo-efetiva nos diferentes cenários (considerando limiar de 1 PIB per capita).
- As análises de impacto orçamentário corrigidas e, seguindo as recomendações das diretrizes do Ministério da Saúde que consideraram os custos diretos evitados pela eficácia do medicamento, demonstram que há uma redução do custo incremental ao longo dos anos, com economia anual para o sistema a partir do quarto ano de incorporação.⁴²
- O impacto orçamentário no cenário base demonstrou um custo de aquisição de medicamento variando de cerca de R\$ 224 milhões a ~530 milhões no primeiro e quinto ano, respectivamente. Entretanto, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$172 milhões, valor próximo a outras incorporações, para tratamento de uma quantidade bastante expressiva de pacientes, cerca de 276 mil pacientes no primeiro ano e 653 mil pacientes no quinto ano.

Diante da relevância da necessidade médica não-atendida em DRC e da robusta evidência de eficácia e segurança dos iSGLT2s para o tratamento da DRC, consideramos que a dapagliflozina é uma inovadora ferramenta terapêutica capaz de prevenir e modificar o prognóstico da DRC e deve ser incorporada no SUS para pacientes adultos para o tratamento de DRC, em todo seu amplo espectro, adicional à terapia padrão.

Referências

1. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA *et al.* Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in

- Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jan;75(1):84-104. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009.
2. Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL *et al*. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4):849-859. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.013.
 3. Levey AS, Grams ME, Inker LA. Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2022 Jun 2;386(22):2120-2128. doi: 10.1056/NEJMra2201153.
 4. Press Release disponível em: <https://www.kidney.org/CKDEndpoints>
 5. Coresh J, MD, Turin TC, Sang y, Matsushita K *et al*. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2014 June 25; 311(24): 2518–2531. doi:10.1001/jama.2014.6634.
 6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R *et al*. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Feb 1;35(2):274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290.
 7. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM *et al*. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
 8. Deichmann RE, Krousel-Wood M, Breault J. Bioethics in Practice: Considerations for Stopping a Clinical Trial Early. *Ochsner J*. 2016 Fall;16(3):197-8. PMID: 27660563; PMCID: PMC5024796.
 9. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 - September 1, 2020
 10. Persson F, Bain SC, Mosenzon O, Heerspink HJL *et al*. Changes in Albuminuria Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2021 Apr;44(4):1020-1026. doi: 10.2337/dc20-1622.
 11. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N *et al*. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2021 Nov;9(11):807-820. doi: 10.1016/j.jchf.2021.06.
 12. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N *et al*. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):438-448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675.
 13. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP *et al*. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021 Aug;44(8):1805-1815. doi: 10.2337/dc21-0076.
 14. Dmitrienko A, D'Agostino RB Sr. Multiplicity Considerations in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2115-2122. doi: 10.1056/NEJMra1709701. PMID: 29847757.
 15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O *et al*. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
 16. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C *et al*. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jan;8(1):27-35. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30384-5.
 17. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan JCN *et al*. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):385-394. doi: 10.7326/M20-5938
 18. Herrington WG *et al*. UKKA Guideline: SGLT-2i and Kidney Disease. 2021. Disponível em: https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf
 19. NICE Dapagliflozin for treating chronic kidney disease. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta775> , último acesso em 05 de agosto de 2022.
 20. IQWiG. Dapagliflozin for chronic kidney disease. <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-109.html>

21. Wende CW. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Adv Ther* . 2022 Jan;39(1):148-164. doi: 10.1007/s12325-021-01994-2.
22. Vanholder R, Annemans L, Brown E, Gansevoort R *et al*. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Jul;13(7):393-409. doi: 10.1038/nrneph.2017.63
23. Alcalde PR, Kirsztajn GM. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2018 Apr-Jun;40(2):122-129. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3918.
24. Linha de Cuidado do Doença Renal Crônica. Ministério da Saúde. Disponível em: [https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/doenca-renal-cronica-\(DRC\)-em-adultos/sou-gestor](https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/doenca-renal-cronica-(DRC)-em-adultos/sou-gestor)
25. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M *et al*. Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertensive medications excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2 receptor antagonists, and dihydropyridine calcium channel blockers) or late irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease. *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1897-903. doi: 10.2337/diacare.27.8.1897.
26. Trivedi HS, Pang MM, Campbell A, Saab P. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients' perspectives. *Am J Kidney Dis*. 2002 Apr;39(4):721-9. doi: 10.1053/ajkd.2002.31990.
27. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X *et al*. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016 May;67(5):728-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011.
28. Waijer SW, Vart P, Cherney DZI, Chertow GM *et al*. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia*. 2022 Jul;65(7):1085-1097. doi: 10.1007/s00125-022-05694-6. Monsenzon, 2021.
29. Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink HJL, Cahn A, *et al*. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients with Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(7):801–10.
30. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, *et al*. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Aug;44(8):1805–15. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-0076>
31. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, *et al*. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* [Internet]. 2021 Jan 26;143(4):298–309. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391>.
32. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ *et al*. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021 Jan;38(1):180-200. doi: 10.1007/s12325-020-01568-8.
33. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027
34. Tamargo J. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *Eur Cardiol*. 2019 Apr;14(1):23-32. doi: 10.15420/ecr.2018.34.2
35. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM *et al*. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016 Nov 1;11(11):e0165703. doi: 10.1371/journal.pone.0165703.
36. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018 May;71(5):471-476. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.12.004

37. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61:2098-2210.
38. Stengel B, Muenz D, Tu C, Speyer E, Alencar de Pinho N, Combe C, *et al*. Adherence to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Guideline in Nephrology Practice Across Countries. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2021 Feb;6(2):437–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468024920317964>
39. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, Sang Y *et al*. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis : An Individual Participant-Based Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 15;173(6):426-435. doi: 10.7326/M20-0529
40. Calculadora disponível em : <https://ckdpcrisk.org/pcr2acr/>
41. Ministério da Saúde, COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_524_Empagliflozina e dapagliflozina diabetes mellitus tipo 2 FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_524_Empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_FINAL.pdf)
42. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas. Análise de impacto orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf. Último acesso em 05 de agosto de 2022.
43. Ministério da Saúde. Relatório Final da COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Vacina da FIOCRUZ para COVID-19. SARS-CoV-2.
44. Ministério da Saúde. Relatório Final da COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Molnupiravir para pacientes infectados por SARS-CoV-2.
45. Ministério da Saúde. Relatório Final da COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Cilgavimabe + tixagevimabe para profilaxia pré-exposição por SARS-CoV-2.
46. Banco de preços em Saúde (BPS). <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
47. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população brasileira de 2010 a 2060.
48. Pesquisa Nacional de Saúde. Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal [Internet]. Ibge. 2019. 113 p. Available from: <http://www.pns.ict.fiocruz.br/arquivos/Portaria.pdf>
49. Willey *et al*. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;Aug; 32(8): 1356–1363.
50. Hirst *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in the community using data from OxRen: a UK population-based cohort study. *British Journal of General Practice* 10 February 2020
51. Ministério da Saúde. Relatório Final da COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE≤40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides.
52. Kim K S, Park SW *et al*. Higher Prevalence and Progression Rate of Chronic Kidney Disease in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2018;42:224-232.
53. Ahmed A *et al*.; Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2008 October ; 4(4): 387–399. doi:10.1016/j.hfc.2008.03.008.
54. Moura L, Andrad SSC *et al*. Prevalência de autorrelato de diagnóstico médico de doença renal crônica no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *REV BRAS EPIDEMIOL DEZ* 2015; 18 SUPPL 2: 181-191.

55. Barreto MS, Ladeira RM, Duncan B, Smicht M. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: Association with race and socioeconomic position. *Journal of Epidemiology and Community Health* 70(4)
56. Zelneiker TA, Raz I, Monsenzon O. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(7):801-810. doi:10.1001/jamacardio.2021.0660
57. Russo GT, de Cosmo S et al. Diabetic kidney disease in the elderly: prevalence and clinical correlates. *BMC Geriatrics* (2018) 18:38.
58. Aguiar LK, Ladeira RM et al. Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev. bras. epidemiol.* 23 • 2020
59. Scottish Medicine Consortium. dapagliflozin (Forxiga®) is accepted for restricted use within NHS Scotland.
60. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-full-smc2428/>
61. CDC. Disponível em <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/type2.html#:~:text=More%20than%2037%20million%20Americans,adults%20are%20also%20developing%20it.> Último acesso em 08 de agosto de 2022.
62. Pesquisa Nacional de Saúde 2019. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>
63. Gouvêa EDP et al. Self-report of medical diagnosis of chronic kidney disease: prevalence and characteristics in the Brazilian adult population, National Health Survey 2013 and 2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, 31(nspe1):e2021385, 2022