

Parecer Técnico-Científico

Forxiga® (dapagliflozina) para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão

AstraZeneca

Projeto nº 02.10.0484
25 de janeiro de 2022

Parecer Técnico-Científico

Forxiga® (dapagliflozina) para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão

Elaborado por Origin Health Company em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Forxiga® (dapagliflozina), conforme solicitação da AstraZeneca, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Janeiro de 2022

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

TÍTULO: Forxiga® (dapagliflozina) para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão.

ÓRGÃO FINANCIADOR: AstraZeneca.

AUTORES: Luiza Costa¹, Leticia Dias², Gabriel Marasco³ e Laura Murta⁴

REVISORES: Karynna Viana⁵, Cinthia Montenegro⁶ e Beatriz Untem⁷

¹ Biomédica, consultora de projetos na Origin Health Company;

² Farmacêutica, coordenadora de Health Economics na Origin Health Company;

³ Biomédico, coordenador de Health Economics na Origin Health Company;

⁴ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na Origin Health Company.

⁵ Farmacêutica, Gerente de Farmacoeconomia na AstraZeneca.

⁶ Médica Nefrologista, Gerente Médica na AstraZeneca.

⁷ Fisioterapeuta, Gerente de Acesso Estratégico na AstraZeneca.

CARTA DE APRESENTAÇÃO

Por que é importante a incorporação do medicamento dapagliflozina para pacientes com doença renal crônica (DRC) no Sistema Único de Saúde (SUS)?

- **A DRC é considerada um problema de saúde pública com alto impacto econômico no SUS.** Os pacientes apresentam um **risco elevado de eventos cardiovasculares** não fatais, como insuficiência cardíaca, além de conviverem com os riscos de progredirem a ponto de necessitar **de diálise ou transplante**(1)
- Pacientes com DRC mesmo quando em tratamento adequado com as terapias disponíveis **ainda possuem um alto risco residual de progressão da doença, eventos cardiovasculares e óbitos.** Os resultados dos ensaios clínicos DAPA-CKD e CREDENCE comprovam esse risco residual, visto que a proporção de pacientes em uso de tratamento padrão otimizado com IECA ou BRA que progrediu para diálise foi de 7,5% em ~2,5 anos de mediana de acompanhamento. (9,60)
- Dessa forma, fica evidente que **opções terapêuticas adicionais são necessárias para reduzir o risco residual de desfechos adversos renais e cardiovasculares em pacientes com DRC.**
- Neste contexto, a dapagliflozina foi estudada como uma nova opção **no tratamento de pacientes com DRC com ou sem DM2** (Estudo DAPA CKD), o qual foi interrompido precocemente por recomendação de um comitê independente por sua **eficácia impressionante** (9).
- **No estudo DAPA CKD, a dapagliflozina reduziu em 39% a ocorrência de evento cardiorrenal** desfavorável (diálise/transplante, progressão da doença, óbito renal ou óbito por doença cardiovascular). Isso significa que a cada 19 pacientes tratados com dapagliflozina, evita-se 1 evento cardiorrenal desfavorável. (9)
- Outros dois ensaios clínicos (DECLARE TIMI 58 e DECLARE HF) apesar de não terem sido desenhados especificamente para avaliar a eficácia da dapagliflozina na DRC, **também demonstraram o benefício em desfechos cardiorrenais para pacientes com DRC.**

- Nas avaliações econômicas, a incorporação de dapagliflozina demonstrou-se custo efetiva quando considerada o limiar sugerido de 1 PIB *per capita*, sendo a razão de custo utilidade de **9.121,96/QALY** (0,26PIB *per capita*).
- Na análise de impacto orçamentário, a partir do quarto ano, **há uma redução dos custos anuais, sendo a redução de -R\$ 50.048.204 no quarto ano e -R\$115.908.200 no quinto ano.**
- **Atualmente, a dapagliflozina é o único medicamento de sua classe (iSGLT2) aprovado no Brasil para tratamento da DRC** e já está distribuído no Sistema Único de Saúde (SUS) para indicação de tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em pacientes ≥65 anos e com doença cardiovascular, que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia
- O preço proposto de incorporação é de R\$ 66,59 (ICMS 18%) a caixa com 30 comprimidos. Esse valor representa uma redução considerável do PMVG de 18% (R\$107,14) e é o mesmo valor praticado atualmente para dapagliflozina na indicação de diabetes *mellitus* tipo 2.
- Sendo assim, conclui-se que **a dapagliflozina é um medicamento inovador e único** para preencher a lacuna de tratamento para DRC no SUS, tendo sido **comprovado seu benefício clínico com bom perfil de tolerabilidade, facilidade posológica e sendo também custo-efetivo** quando considerado o limiar de 1 PIB *per capita*. (10)
- Portanto, justifica-se a incorporação da dapagliflozina pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), no intuito de proporcionar acesso equitativo aos benefícios deste tratamento para todos os brasileiros com DRC.

RESUMO TÉCNICO EXECUTIVO

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Título/pergunta: Forxiga® (dapagliflozina) adicionada à terapia padrão é eficaz, segura e custo-efetiva como tratamento de doença renal crônica (DRC) para pacientes adultos versus placebo+ terapia padrão?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: A DRC é uma doença com alto impacto clínico e econômico. O manejo da DRC tem como objetivos: diagnosticar precocemente, controlar os fatores de risco de progressão, tratando comorbidades e prevenindo episódios de injúria renal aguda, tratar complicações específicas e preparar o paciente para terapia renal substitutiva, quando necessário. Pacientes com DRC diagnosticada e em vigência de tratamento clínico otimizado, entretanto, ainda possuem um alto risco residual de progressão da DRC, eventos cardiovasculares e óbitos. O manejo da DRC é, portanto, uma necessidade médica não atendida, fazendo-se necessária a incorporação de uma tecnologia adicional que seja capaz de reduzir o risco de progressão da doença e, consequentemente, a carga clínica e econômica associada. Atualmente no SUS, os pacientes são tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) na dose máxima tolerada, além de receberem tratamento para as comorbidades e complicações da DRC. Caso o paciente não tolere IECA ou BRA, a terapia padrão para DRC é considerada como o manejo de comorbidades e complicações. Nesse cenário, surge a necessidade de uma terapia capaz de atender a todos os pacientes com DRC. Nesse cenário, Forxiga® (dapagliflozina), inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), apresenta-se como opção terapêutica, sendo proposto como uma terapia adicional à terapia padrão para o tratamento de pacientes adultos com DRC.

População-alvo: Pacientes adultos com DRC.

Tecnologia: Forxiga® (dapagliflozina) + terapia padrão.

Comparadores: Placebo + terapia padrão. Como terapia padrão entende-se como o tratamento com IECA ou BRA na dose máxima tolerada e tratamento das comorbidades e complicações da DRC. Caso o paciente não tolere IECA ou BRA, a terapia padrão no manejo da DRC é considerada como o manejo de comorbidades e complicações da DRC.

Local de utilização da tecnologia: Forxiga® (dapagliflozina) pode ser utilizado em ambiente domiciliar.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até setembro de 2021 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos 4 artigos, sendo um ensaio clínico randomizado (ECR), o estudo DAPA-CKD e duas análises post hoc do estudo DECLARE TIMI 58 e uma do estudo DEPA-HF. As subanálises, apesar de não específicas da DRC, avaliaram subgrupos de pacientes com essa doença. O ECR DAPA-CKD mostrou que o tratamento dapagliflozina + terapia padrão levou a resultados significativamente superiores no desfecho primário composto, desfecho renal composto e nos desfechos relacionados à mortalidade por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca quando comparado ao placebo + terapia padrão, reduzindo o

risco de piora da DRC, DRET e risco de óbito em 39%, 44% e 29%, respectivamente. Ao avaliar os componentes individuais dos desfechos compostos citados, dapagliflozina se mantém como um tratamento com maior eficácia *versus* grupo placebo. O número necessário para tratar durante o estudo para prevenir um evento do desfecho primário foi de 19. Para pacientes com DRC menos grave que não foram incluídos no estudo pivotal DAPA CKD, as análises *post hoc* do DECLARE TIMI 58 e DAPA-HF demonstram o benefício clínico de dapagliflozina.

Qualidade da evidência:

1) Estudo DAPA-CKD	
Desfecho composto de redução de pelo menos 50% da TFG, progressão para doença renal em fase terminal, morte por causas renais ou cardiovasculares	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho renal composto de redução sustentada de pelo menos 50% da TFG, doença renal em fase terminal e morte por causa cardiovascular	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho cardiovascular composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por qualquer causa	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Morte por qualquer causa	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
2) Estudo DECLARE	
MACE	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Morte por qualquer causa	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho renal composto de redução sustentada de pelo menos 40% da TFG, nova doença renal em fase terminal e morte por causa renal ou cardiovascular	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
3) DAPA-HF	
Hospitalização por insuficiência ou morte cardiovascular	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Hospitalização por insuficiência	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho renal de redução sustentada de pelo menos 50% da TFG, doença renal em fase terminal ou morte por causa renal	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Morte por qualquer causa	4) () Alta (x) Moderada () Baixa () Muitobaixa

Síntese de informações econômicas: O preço proposto para incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde é de R\$ 66,59 (ICMS 18%) a caixa com 30 unidades de 10 mg de Forxiga® (dapagliflozina). O preço proposto representa uma redução considerável do preço máximo de venda ao governo com ICMS de 18% (R\$107,14). Foi realizada uma análise de custo-utilidade entre dapagliflozina + padrão de tratamento atual do SUS *versus* padrão de tratamento, que estimou uma RCEI de R\$ 7.099,85/anos de vida salvos e uma RCUI de R\$9.121,96/QALY, valor referente a apenas 26% do PIB per capita. Por fim, uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida considerando a população que seria elegível para a adição de dapagliflozina à terapia padrão como intensificação de tratamento. Importante ressaltar que a partir do 4 ano, os resultados do impacto mostram uma economia de recursos para o sistema, sugerindo que em um horizonte maior de 6 a 7 anos, haveria economia total de recursos para o sistema.

SUMÁRIO

CARTA DE APRESENTAÇÃO.....	4
RESUMO TÉCNICO EXECUTIVO	6
SUMÁRIO.....	9
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	14
LISTA DE TABELAS.....	16
LISTA DE FIGURAS.....	18
1 CONTEXTO	21
1.1 Objetivo do parecer	21
2.1 Visão geral da doença.....	22
2.2 Diagnóstico e classificação	23
2.3 Manifestações clínicas.....	24
2.4 Epidemiologia	25
2.5 Etiologias e fatores de risco	26
2.7 Prevenção primária de DRC.....	28
2.6 Manejo do paciente com DRC não-dialítica	28
2.6.1 Diagnóstico precoce da DRC.....	28
2.6.2 Controle dos fatores de progressão.....	29
2.6.2.1 Terapia não-farmacológica.....	29
2.6.2.2 Terapia farmacológica	30
2.6.3 Orientações gerais	35
2.7 Impacto da doença	36
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	43

3	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	45
3.1	Posologia e modo de administração.....	45
3.2	Mecanismo de ação.....	45
3.3	Contraindicações e limitações de uso.....	47
3.4	Disponibilidade atual no SUS.....	47
3.5	Preço proposto para incorporação.....	47
3.6	Posicionamento proposto para dapagliflozina no PCDT.....	47
4	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	49
5	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	50
5.1	Questão do Estudo.....	50
5.1.1	Intervenção.....	50
5.1.2	População.....	50
5.1.3	Comparadores.....	51
5.2	Estratégia de busca.....	51
5.2.1	Fontes de dados.....	51
5.2.2	Vocabulário controlado.....	51
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	52
5.4	Critérios de qualidade.....	52
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	52
5.4.2	Qualidade da evidência.....	53
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	53
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados (eficácia e segurança).....	56
5.5.2	Análise da qualidade da evidência.....	84

5.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.	86
5.6	Resultados da busca realizada (estudos econômicos)	90
5.7	Outras evidências científicas	91
	McEwan, 2021	91
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	92
6.1	Objetivo	92
6.2	População alvo	92
6.3	Horizonte de Tempo	92
6.4	Perspectiva	92
6.5	Comparadores	92
6.6	Desconto	93
6.7	Modelo econômico	93
6.7.1	Estrutura	93
6.7.2	Nota sobre a definição do estágio da DRC no modelo	94
6.7.3	Estratificação por Albuminúria	95
6.8	Premissas do modelo	96
6.8.1	Dados de DAPA-CKD e DECLARE TIMI 58 são compatíveis para análise	96
6.8.2	Resultados em pacientes com RAC elevado são estimáveis usando os dados do estudo DAPA-CKD	97
6.8.3	Status de DM2 versus não-DM2 nos resultados é estimável a partir dos dados do estudo DAPA-CKD	97
6.8.4	Mortalidade por todas as causas é modelada de acordo com equações ajustadas	98

6.9	Inputs do modelo.....	98
6.10	Uso de recursos e custos	98
6.10.1	Custos com tratamento.....	99
6.10.2	Custos com os estados de saúde.....	99
6.10.3	Custos com Eventos Adversos.....	101
6.11	Resultados.....	101
6.12	Análise de sensibilidade	103
6.12.1	Análise de sensibilidade univariada.....	103
6.12.2	Análise de sensibilidade probabilística.....	104
7	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	106
7.1	População elegível.....	106
7.2	Participação de mercado.....	107
7.3.1	Custos com tratamento.....	110
7.3.2	Custos com os estados de saúde.....	110
7.5	Análise de sensibilidade univariada.....	115
8	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	116
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	117
10	REFERÊNCIAS.....	118
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO FORXIGA® E BULA DE FORXIGA®		133
ANEXO 2. PREÇO FORXIGA®		135
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		136
ANEXO 4. ESTRATÉGIAS DE BUSCA		137
ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS		144
ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....		146
ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA GRADE		148

ANEXO 8. CARACTERÍSTICA BASELINE	151
ANEXO 9. EQUAÇÕES AJUSTADAS DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS	155
ANEXO 10. MICROCUSTEIO	161
ANEXO 11 – Modelagem dos dados do DECLARECKD e DAPA CKD para inclusão no modelo	165
1. Características demográficas e clínicas.....	165
2. Análise de sobrevida: DAPA-CKD versus DECLARE_{CKD}	166
i. Unificação dos dados para análise.....	168
b. Investigação na população de RAC baixa	173
i. Baixa RAC e eficácia do tratamento.....	174
ii. Baixa RAC e eficácia do tratamento estratificada por DM2.....	176
iii. Fatores de ajuste para análises não-DM2 na região de baixa RAC.....	179
c. Dados de eficácia	180
i. Mortalidade	180
ii. Hospitalização por insuficiência cardíaca	185
iii. Transições dos estados de saúde de DRC	186
d. Descontinuação do tratamento	193
e. Eventos adversos relacionados	193
f. Utilidades	194
ANEXO 11. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE.....	197

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES

AIC	Critério de Informação Akaike
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVC	Acidente vascular cerebral
BIC	Critério de informação Bayesiano
BRA	Bloqueadores de receptores da angiotensina
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DALY	Anos de vida ajustados pela incapacidade
DCV	Doença cardiovascular
DDP-4i	Inibidores da dimetil peptidase 4
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
DRET	Doença renal em estágio terminal
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EEG	Equações de estimativas generalizadas
ELSA-Brasil	<i>Brazilian Longitudinal Study of Adult Health</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Erro padrão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GI	Gastrointestinal
GLP-1R	Agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Hipertensão arterial
HbA1c	Hemoglobina glicada
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IC	Insuficiência cardíaca
ICMS	Imposto Sobre Circulação De Mercadorias E Prestação De Serviços

IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
iSGLT-2	Inibidor do cotransportador sódio-glicose 2
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LRA	Lesão renal aguda
MACE	Eventos cardiovasculares adversos maiores
min	Minutos
NA	Não aplicável
NNT	Número necessário para tratar
NT pró-BNP	Porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade
RAC	Relação albumina-creatinina
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0
SF-36	<i>Short form-36</i>
SGLT-2	Cotransportador sódio-glicose 2
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TRS	Terapia renal substitutiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Vacinas especialmente recomendadas para pacientes adultos com DRC.	36
Tabela 2. Características dos fármacos recomendados para o tratamento da DRC no SUS.....	49
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.	50
Tabela 4. Estudos incluídos para análise.....	55
Tabela 5. Características de <i>baseline</i>	58
Tabela 6. Desfechos primários e secundários.	65
Tabela 7. Características de <i>baseline</i>	69
Tabela 8. Efeito relativo e diferença do risco absoluto entre dapagliflozina e placebo de acordo com os subgrupos.	73
Tabela 9. Desfechos de segurança por subgrupo.	76
Tabela 10. Desfechos cardiorenal e renal compostos de acordo com subgrupos de albuminúria.	79
Tabela 11. Desfechos de eficácia por subgrupo.....	81
Tabela 12. Desfecho renal composto por subgrupo.	83
Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.....	84
Tabela 14. Estudos incluídos para análise.....	86
Tabela 15. Resultados de comparação de ajuste de modelo – AIC.	172
Tabela 16. Taxas de eventos relatados para o desfecho primário em DAPA-CKD (9)	174
Tabela 17. Taxas de eventos e razão de taxas, dapagliflozina vs. padrão de tratamento em vários níveis de RAC.....	175
Tabela 18. Taxas de eventos e razão de taxas de dapagliflozina vs. padrão de tratamento em vários níveis de RAC e por status de DM2.....	178
Tabela 19. Fatores de ajuste para taxas de eventos em pacientes não-DM2 vs. DM2.	180
Tabela 20. Seleção de variável na análise de dados do estudo DAPA-CKD.	181
Tabela 21. Parametrizações de equações de sobrevida paramétricas para mortalidade por todas as causas ajustadas (weibull).	183
Tabela 22. Equações de estimativa generalizada ajustadas que predizem eventos de hospitalização por insuficiência cardíaca no modelo.....	185
Tabela 23. Matriz de transição DRC – Dapagliflozina + Padrão de tratamento – Média (EP) – Análise de RAC elevada.	189

Tabela 24. Matriz de transição DRC – Placebo + Padrão de tratamento – Média (SE) – Análise de RAC elevada.....	190
Tabela 25. Matriz de transição DRC – Dapagliflozina + Padrão de tratamento – Média (SE) – Análise de RAC baixa.....	191
Tabela 26. Matriz de transição DRC – Placebo + Padrão de tratamento – Média (SE) – Análise de RAC baixa.....	192
Tabela 27. Probabilidade anual de eventos adversos.....	194
Tabela 28. Dados de utilidade.....	195
Tabela 29. Custo com os tratamentos.....	99
Tabela 30. Custos dos estados de saúde.....	100
Tabela 31. Custos dos eventos adversos.....	101
Tabela 32. Resultados da análise de custo-efetividade: Forxiga® (dapagliflozina) + terapia padrão <i>versus</i> placebo + terapia padrão.....	102
Tabela 33. Funil de pacientes elegíveis à intensificação do tratamento com dapagliflozina + Padrão de tratamento.....	107
Tabela 34. <i>Market-share</i> atual.....	109
Tabela 35. <i>Market-share</i> projetado.....	109
Tabela 36. Análise de impacto orçamentário (em R\$).....	114
Tabela 37. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	137
Tabela 38. Estratégias de busca.....	141

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estadiamento da DRC.....	23
Figura 2: Sinais e sintomas da DRC.....	24
Figura 3: Prevalência de acordo com a categoria de risco KDIGO (121).....	25
Figura 4: Progressão da DRC de acordo com a presença de albuminúria, e realização de intervenção terapêutica.....	28
Figura 5. IECA/BRA: Ajuste de dose e monitorização de efeitos colaterais.....	31
Figura 6. Fatores que influenciam na individualização do alvo glicêmico em pacientes com DM2 e DRC.....	32
Figura 7. Fluxograma de tratamento do DM2 no SUS.....	33
Figura 8. Algoritmo terapêutico para pacientes com DM2 e DRC.	34
Figura 9. Resumo das meta-análises contínuas (ajustadas pelo risco relativo) para a população geral com RAC.....	38
Figura 10. Resumo das meta-análises contínuas (ajustadas pelo risco relativo) para a população geral com RAC.....	39
Figura 11. Proposta de posicionamento de dapagliflozina para PCDT.....	48
Figura 12. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	54
Figura 13. Estudos de dapagliflozina.....	55
Figura 14. Desenho do estudo DAPA-CKD.	57
Figura 15. Desfecho primário composto.....	61
Figura 16. Desfecho primário composto de acordo com subgrupos.	63
Figura 17. Variação a partir do <i>baseline</i> da TFGe.....	64
Figura 18. Desenho do estudo DECLARE TIMI 58.	68

Figura 19. Perfil da população alocada no estudo DECLARE TIMI 58 de acordo com a categoria de função renal e albuminúria.	68
Figura 20. Curvas Kaplan-Meier para os desfechos compostos.	72
Figura 21: Desenho de estudo DAPA HF	81
Figura 22. Efeito de dapagliflozina no desfecho primário de acordo com TFG_e no <i>baseline</i>. .	83
Figura 23. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.	90
Figura 24. Desenho do modelo.	94
Figura 25. Esquema de modelagem para estimar os resultados em uma ampla população de DRC.	96
Figura 26. Resultados da análise de sensibilidade determinística.	103
Figura 27. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade.	104
Figura 28: Modelagem dos estados de saúde.....	112
Figura 29: Impacto orçamentário anual.....	114
Figura 30. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário.	115
Figura 31. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>.	145
Figura 32. Sobrevida global nos dados DAPA-CKD, DECLARE_{CKD} e CKD unificado.	167
Figura 33. Comparação de sobrevida entre tratamento padrão e dapagliflozina para conjuntos de dados de DECLARE_{CKD} e DAPA-CKD.	168
Figura 34. Cobertura de dados do paciente em uso de dapagliflozina, conjunto de dados unificado.	169
Figura 35. Modelagem de sobrevida paramétrica não ajustada no conjunto de dados de CKD unificado.	171

Figura 36. Braço de tratamento apenas ajustado para modelagem paramétrica de sobrevida no conjunto de dados do CKD unificado.....	172
Figura 37. Razão de taxa de eventos de dapagliflozina vs. padrão de tratamento de acordo com a RAC inicial.	176
Figura 38. Razões da taxa de eventos de dapagliflozina vs. padrão de tratamento em pacientes com DM2 e não DM2.....	177

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Forxiga® (dapagliflozina) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Tratamento da doença renal crônica (DRC) em pacientes adultos em uso de terapia padrão
--

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

Os rins são compostos por pequenas unidades funcionais chamadas néfrons, que são responsáveis por filtrar o sangue e excretar resíduos e excesso de água. Cada néfron, contém um componente filtrante chamado de glomérulo, a partir do qual se forma o filtrado, e um componente tubular, responsável pela secreção e reabsorção de substâncias, convertendo o filtrado em urina. (11)

A DRC é o resultado de processos patológicos que envolvem a perda progressiva de néfrons e, consequentemente, da função renal. Tal perda desencadeia mecanismos neuro-hormonais deletérios que induzem hipertrofia, hiperfiltração e hipertensão intraglomerular nos néfrons remanescentes, sobrecarregando-os e perpetuando a progressão da DRC. (12) Esses eventos promovem um ambiente pró-inflamatório e pró-fibrótico que mantém o ciclo de perda de néfrons, fibrose e declínio da função renal. (13)

Define-se a DRC pela evidência de alteração da função renal e/ou lesão renal há pelo menos três meses. Essa condição tem caráter insidioso e progressivo, podendo ser causada por múltiplos fatores como diabetes, hipertensão ou glomerulonefrite, (12,14) e afeta entre 9% a 13% da população global. (15,16,120)

A DRC eventualmente leva à insuficiência renal ou doença renal em estágio 5 quando os rins já não conseguem manter a homeostase corporal e se faz necessária a realização de TRS como diálise ou transplante renal. Os desfechos clínicos desfavoráveis associados à DRC, entretanto, não estão restritos apenas à sua fase terminal, já que há aumento do risco cardiovascular e de morte prematura, cardiovasculares ou não, mesmo nas fases precoces da doença. (17–19,3,20)

O impacto da DRC também é substancial na perda de qualidade de vida dos pacientes e no aumento de gastos em saúde. O aumento dos casos e, consequentemente, do impacto causado pela condição se deve ao envelhecimento e transição demográfica de populações. (21,53)

Em resumo, a DRC caracteriza-se por ser um problema global de saúde pública com alta carga de mortalidade, morbidade, sofrimento e custos para o indivíduo e para sociedade.

2.2 Diagnóstico e classificação

O diagnóstico da DRC é feito com base em medidas laboratoriais repetidas, em um intervalo maior que três meses, que evidenciem alteração da função renal, através da medida da creatinina sérica e/ou lesão renal, através da medida da Albuminúria.

O cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em mL/min/1,73m² deve ser realizado pela fórmula de CKD-EPI sem ajuste para raça e a albuminúria deve ser medida pela relação albumina-creatinina (RAC) na amostra de urina isolada, expressa em mg/g (119).

São considerados portadores de DRC aqueles indivíduos com TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥ 30 mg/g ou com TFGe > 60 mL/min/1,73m² e presença de proteinúria, hematúria glomerular ou alteração no exame de imagem renal, por mais de três meses. (17)

Para estadiamento da DRC e estimativa de prognóstico, recomenda-se que se combine as medidas de TFGe com as de albuminúria para identificar quatro níveis de risco de morte e necessidade de diálise: a) menor risco (verde), b) risco moderadamente aumentado (amarelo); c) alto risco (laranja); e d) muito alto risco (vermelho) (Figura 1). (18)

Figura 1: Estadiamento da DRC

				Estágio do dano do rim			
				RAC			
				Descrição e variação			
				A1	A2	A3	
				Aumento moderado a leve <30 mg/g	Aumento moderado 30 a 300 mg/g	Aumento grave > 300 mg/g	
Estadiamento da função renal TFG (mL/min/1,73 m²) Descrição e variação	G1	Normal ou alto	≥90	RB	RM	RA	
	G2	Diminuição leve	60 a 89	RB	RM	RA	
	G3a	Diminuição leve a moderada	45 a 59	RM	RA	RMA	
	G3b	Diminuição moderada a grave	30 a 44	RA	RMA	RMA	
	G4	Diminuição grave	15 a 29	RMA	RMA	RMA	
	G5	Insuficiência renal	<15	RMA	RMA	RMA	
				Risco baixo (RB)	Risco moderado (RM)	Risco alto (RA)	Risco muito alto (RMA)

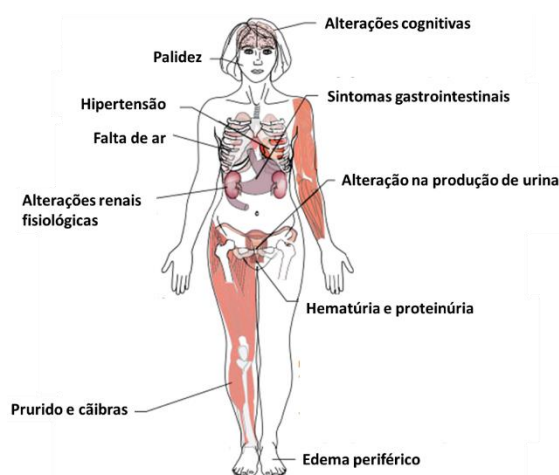
Fonte: KDIGO, 2012. (18) RAC: relação albumina-creatinina; TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica.

2.3 Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com DRC são assintomáticos e são diagnosticados por meio de testes de triagem, exames médicos de rotina ou “*check-up*”. Entretanto, alguns indivíduos apresentam sintomas que estão diretamente relacionados à perda da função renal. (12)

De acordo com a progressão da DRC, a função renal se torna cada vez mais limitada, resultando no acúmulo de solutos de retenção urêmica no organismo, como as toxinas urêmicas. O aumento da presença dessas toxinas está associado a uma maior propensão de infecções, disfunção imunológica, doença vascular, distúrbios plaquetários e aumento no risco de sangramento, disbiose, além de alteração no metabolismo de medicamentos. (12) Os demais sinais e sintomas relacionados à DRC estão representados na figura abaixo.

Figura 2: Sinais e sintomas da DRC



Fonte: Webster, 2017. (12) DRC: doença renal crônica.

Nos estágios mais avançados da DRC, há maior risco de ocorrência de complicações como anemia, doença mineral óssea, hiperpotassemia, acidose metabólica e hipertensão refratária. As complicações da DRC, por sua vez, podem adicionar morbidade ao portador de DRC. (18)

A anemia associada a DRC, por exemplo, está associada ao aumento da morbidade, mortalidade, consumo de recursos de saúde e redução da produtividade do trabalho. Por outro lado, o Distúrbio Mineral e Ósseo associado a DRC (DMO-DRC) é capaz de ocasionar osteodistrofia renal

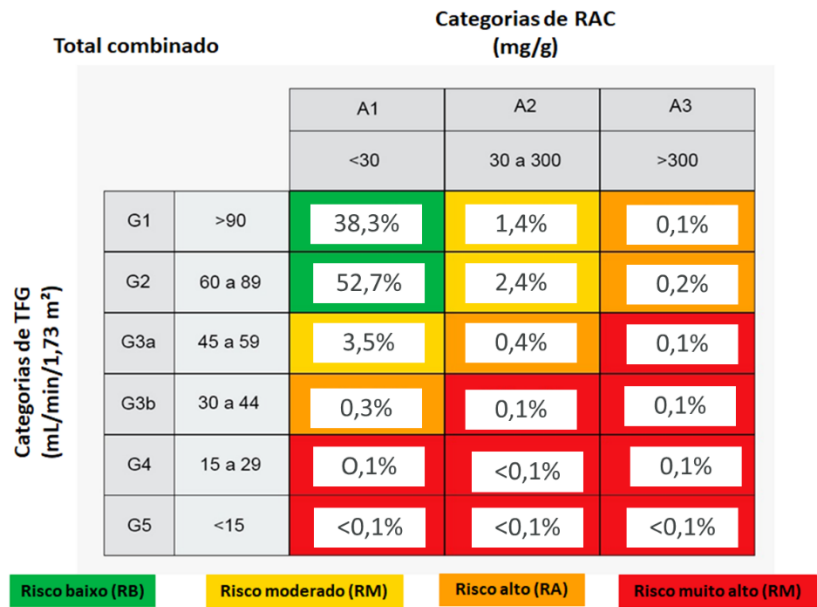
e calcificação vascular. Ademais a Acidose Metabólica aumenta o risco de progressão da DRC e o de morte prematura. (18) Os pacientes com doença renal crônica podem apresentar hiperpotassemia tanto por conta da capacidade renal reduzida de excretar potássio, quanto por geralmente apresentarem comorbidades adicionais. Essas condições incluem, por exemplo, diabetes mellitus, e o uso de alguns medicamentos, dos quais os mais importantes são os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) utilizados por pacientes com doenças cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca, por exemplo. Por sua vez, a hiperpotassemia representa um dos mais importantes distúrbios eletrolíticos devido ao seu potencial de causar arritmias que podem causar risco à vida (122,123)

2.4 Epidemiologia

De acordo com as principais Sociedades Médicas Internacionais (ASN, ERA-EDTA e ISN) a prevalência global de DRC foi estimada em 850 milhões em 2018 (120).

Adicionalmente, a figura abaixo descreve a prevalência de DRC no Brasil por estágio, quando se considera tanto a TFGe como a albuminúria.

Figura 3: Prevalência de acordo com a categoria de risco KDIGO (121).



Fonte: Barreto et al, 2015 (121) RAC: relação albumina-creatinina; TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica.

No Brasil, dados de diálise crônica indicam que as taxas de incidência e prevalência da doença crescem de forma acelerada. De acordo com Censo Brasileiro de Diálise de 2018, o número total estimado de pacientes em diálise crônica foi de 133.464. A prevalência estimada de pacientes em diálise crônica passou de 405 pmp em 2009 para 640 pmp em 2018, correspondendo a um aumento absoluto de 58%, com aumento médio de 6,4% ao ano. (23)

Em relação à incidência, o número estimado de novos pacientes em diálise crônica em 2018 foi de 42.546, com um aumento de 54,1% em relação a 2009. Houve também um aumento na taxa de incidência estimada, que foi de 204 pmp em 2018, 20% superior à observada em 2013. (23)

Apesar dessa evidente expansão da doença no país, estimar a prevalência populacional brasileira da DRC é um grande desafio, visto que ainda há poucos dados epidemiológicos sobre as fases mais precoces da doença no Brasil. Além disso, os poucos dados epidemiológicos locais publicados variam enormemente de acordo com o método empregado na definição da doença, como ilustrado na revisão sistemática de 2017. (24)

Em todo caso, de acordo com o critério autorreferido, a prevalência de DRC no Brasil foi de 1,5% na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) publicada em 2019 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (2) Já estudos brasileiros que utilizaram o critério de hipercreatininemia para definir DRC, estimaram a prevalência populacional de DRC de 3 a 5,5% [(1997), (2000), (2019)]. (25–27)

Por outro lado, a taxa de prevalência de DRC quando usado o método de busca ativa com seleção da população geral e realização de exames diagnósticos, a prevalência foi de cerca de 9%, como evidenciado na análise de dados de uma coorte multicêntrica de quase 15.000 pessoas derivada do *Brazilian Longitudinal Study of Adult Health* (ELSA)-Brasil. Esse estudo também demonstrou que os indivíduos mais comumente afetados pela DRC no Brasil foram os idosos, indígenas, negros ou com menor grau de instrução e/ou menor nível socioeconômico. (28)

2.5 Etiologias e fatores de risco

Vários fatores estão associados tanto à presença quanto à progressão da DRC, podendo ser relacionados a demografia, herança genética, comorbidades ou exposição a substâncias ou condições nefrotóxicas. Os grupos de indivíduos considerados de alto risco para DRC são: (28) (29)

- Portadores de hipertensão arterial (HAS);
- Portadores de diabetes *mellitus* (DM);
- Idosos;
- Pessoas de raça negra ou indígena;
- Pessoas com menor nível socioeconômico;
- Portadores de obesidade;
- Portadores de doença do aparelho circulatório (doença coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca);
- Pessoas com histórico de DRC na família;
- Tabagistas;
- Usuários de agentes nefrotóxicos;
- Pessoas com histórico de episódios de lesão renal aguda.

A Diretriz Clínica de Cuidado para a DRC do Ministério da Saúde publicada em 2014 recomenda que todas essas pessoas de alto risco sejam submetidas a triagem de DRC anualmente. (17)

Em termos de etiologia, a DM é a causa mais frequente de DRC globalmente, responsável por cerca de 40% dos casos, sendo que a prevalência de DRC na população diabética é diretamente proporcional ao tempo de duração do diabetes. HAS, por sua vez, é a segunda causa mais comum de DRC no mundo, responsável por cerca de 20% dos casos, sendo que cerca de um terço dos pacientes portadores de HAS tem ou terão algum grau de DRC. (30–33)

No Brasil, HAS e DM também são as principais causas de DRC, tendo sido responsáveis por 34% e 31% das etiologias da Doenças Renais estágio 5 em 2018, respectivamente. (23) Outras causas

frequentes de DRC são: doença renal policística, glomerulonefrite primárias ou secundárias, nefrite tubulointersticial crônica, nefropatia obstrutiva e doença isquêmica renal. (34)

2.7 Prevenção primária de DRC

Para indivíduos de baixo risco para desenvolvimento de DRC, atitudes gerais de promoção de saúde podem reduzir a incidência de DRC, como foi demonstrado em uma revisão sistemática com meta-análise publicada por Kelly *et al.*, 2020. (35) A partir de dados de mais de 100 estudos envolvendo cerca de 2,5 milhões de participantes, os autores concluíram que: dieta rica em potássio ou vegetais, consumo moderado de álcool e realização de atividade física são fatores protetores para a prevenção primária de DRC, enquanto maior ingestão de sódio, sedentarismo e tabagismo são considerados fatores de risco para tal. (35)

Para indivíduos de alto risco para ocorrência de DRC, como por exemplo os portadores de HAS, DM ou doença cardiovascular, além das medidas relacionadas acima, recomenda-se otimizar o controle de pressão arterial, glicemia e dislipidemia, além de evitar obesidade e uso de agentes nefrotóxicos. (36)

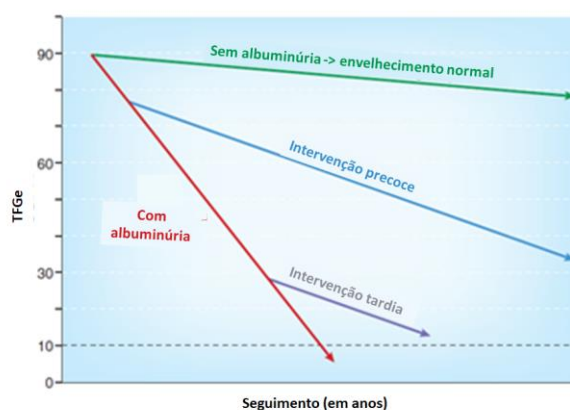
2.6 Manejo do paciente com DRC não-dialítica

Nos parágrafos abaixo, descreveremos as recomendações a respeito dos principais objetivos do tratamento conservador do paciente com DRC em estágio precoce: diagnosticar precocemente e controlar os fatores de risco de progressão, tratando comorbidades e prevenindo episódios de LRA. Os detalhes sobre o manejo da DRC tardia como tratamento de complicações específicas, preparo e escolha da TRS, não serão descritos, pois fogem ao escopo deste dossiê.

2.6.1 Diagnóstico precoce da DRC

Identificação e manejo precoce da DRC têm o potencial de reduzir substancialmente a morbidade e mortalidade de DRC e suas complicações relacionadas, como os eventos cardiovasculares, como ilustrado na Figura 4. (37)

Figura 4: Progressão da DRC de acordo com a presença de albuminúria, e realização de intervenção terapêutica.



Fonte: Gansevoort, 2009 (37). TFGe: taxa de filtração glomerular estimada. Gráfico esquemático que apresentam as curvas de declínio função renal (TFGe) de pacientes sem Albuminúria (linha em verde); com Albuminúria sem intervenção (linha em vermelho); com Albuminúria e intervenção precoce (linha em azul-claro; resultado esperado); e com albuminúria e intervenção tardia (linha em azul-escuro; desfecho comprovado).

Como o intuito de reduzir os impactos da DRC, sociedades médicas internacionais (ISN e KDIGO) tem se mobilizando para promover e divulgar estratégias de identificação e manejo precoce da DRC. Uma dessas iniciativas inclui a elaboração de um consenso sobre estratégias de triagem, estratificação de risco e tratamento precoce da DRC que foi publicado pelo KDIGO em 2021. (38)

2.6.2 Controle dos fatores de progressão

No geral, o tratamento padrão atual para pacientes com DRC compreende uma terapia individualizada com manejo dos riscos cardiovasculares, manejo de comorbidades subjacentes, como DM e HAS, e uso de inibidores de enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) no intuito de reduzir a velocidade de progressão da doença.

2.6.2.1 Terapia não-farmacológica

As recomendações para o tratamento não medicamentoso consistem em estimular atitudes relacionadas a dieta e estilo de vida saudáveis. Além disso, em uma abordagem holística de prevenção de progressão, deve-se tentar minimizar a chance de episódios de LRA, que são relativamente comuns em portadores de DRC e podem acelerar a progressão da doença. (18)

De uma forma geral, as diretrizes (17,18,39,40) que abordam o manejo de pacientes com DRC não-dialíticos (com ou sem HAS/DM) orientam:

- Ingerir <2 g de sódio/dia;
- Ingerir <0,8 g de proteína/kg de peso, para diabéticos e/ou DRC 4 ou 5;
- Realizar atividade física de intensidade moderada por > 150 minutos/semana, ou a um nível compatível com sua tolerância cardiovascular e física, mantendo IMC < 25 Kg/m²;
- Cessar tabagismo. (17,18,39)

Como medidas de proteção renal para evitar LRA em pacientes com DRC (38), orienta-se:

- Corrigir doses de medicamentos para TFG_e;
- Evitar uso crônico de qualquer tipo de medicamento (em especial anti-inflamatórios), suplemento nutricional ou erva medicinal sem orientação médica ou farmacêutica;
- Descontinuar fármacos potencialmente nefrotóxicos (ex: bloqueadores do sistema renina angiotensina, diuréticos, anti-inflamatórios, metformina, lítio, digoxina) em pessoas com TFG_e <60 com intercorrências agudas que aumentam o risco de LRA (ex: internações hospitalares, pré-operatório);
- Realizar medidas profiláticas ao usar contraste iodado, tais como: evitar agentes hiperosmolares, usar menor dose possível, suspender agentes potencialmente nefrotóxicos antes e após o procedimento, hidratar adequadamente antes e após o procedimento e reavaliar precocemente a função renal. (38)

2.6.2.2 Terapia farmacológica

Controle da pressão arterial

HAS pode ser tanto causa como consequência da DRC e, a depender do estágio da doença, a sua prevalência varia entre 60% a 90% nessa população. (41)

No intuito de reduzir progressão da DRC, a meta terapêutica para controle da pressão arterial em portadores de DRC hipertensos deve ser uma pressão sistólica <120 mmHg, quando tolerado. (40)

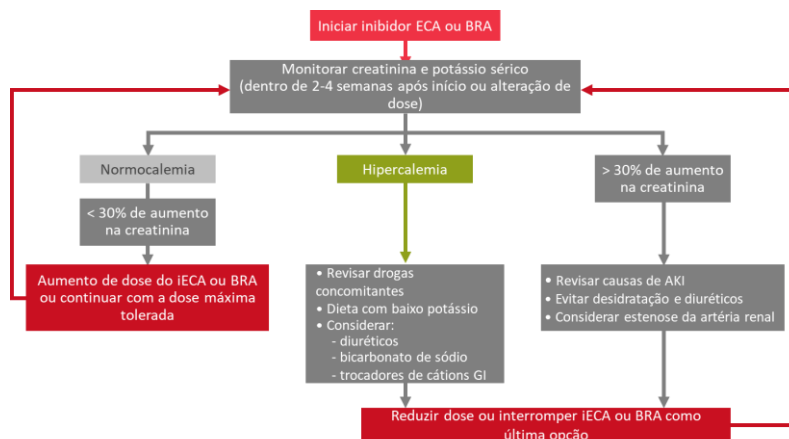
Sobre a escolha dos fármacos anti-hipertensivos nessa população, o Ministério da Saúde, na publicação de 2021 sobre o cuidado ao paciente com HAS, orienta que ocorra de acordo com a presença de DM (42), o grau de albuminúria e de perda de função renal, como descrito abaixo:

- Recomenda-se uso de IECA ou BRA para o controle da pressão arterial em pacientes com DRC e albuminúria >30 mg/24 horas. Para pacientes com albuminúria <30 mg/24 horas e não diabéticos, não há fármaco preferencial;
 - Para associação, recomendam-se diuréticos tiazídicos para DRC estágios 1 a 3 e diuréticos de alça para estágios DRC 4 e 5 (sem terapia renal substitutiva);
 - Em pacientes em diálise, não há fármaco preferencial. Para transplantados renais, bloqueadores dos canais de cálcio constituem uma boa opção terapêutica;
 - A utilização simultânea de IECA e BRA deve ser evitada devido ao risco de complicações.
- (42)

De uma forma geral, as diretrizes internacionais que tratam sobre manejo de pressão arterial em pacientes com DRC também recomendam ou sugerem o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina para pessoas com DRC, pressão arterial alta e albuminúria moderada ou gravemente aumentada (DRC1-4; A2-A3). Salientam também que antagonistas do receptor mineralocorticoide são eficazes para o manejo da hipertensão refratária, mas podem causar hiperpotassemia ou um declínio reversível na função renal, particularmente entre pacientes com menor TFG_e. (40)

IECAs ou BRAs devem ser prescritos na dose mais alta tolerada, já que os benefícios comprovados foram obtidos nessas condições. Entretanto, por conta da possibilidade de hiperpotassemia e/ou lesão renal aguda, a introdução ou titulação de dose desses medicamentos em pacientes com DRC demanda cuidados adicionais, como detalhado na Figura 5. (39)

Figura 5. IECA/BRA: Ajuste de dose e monitorização de efeitos colaterais.



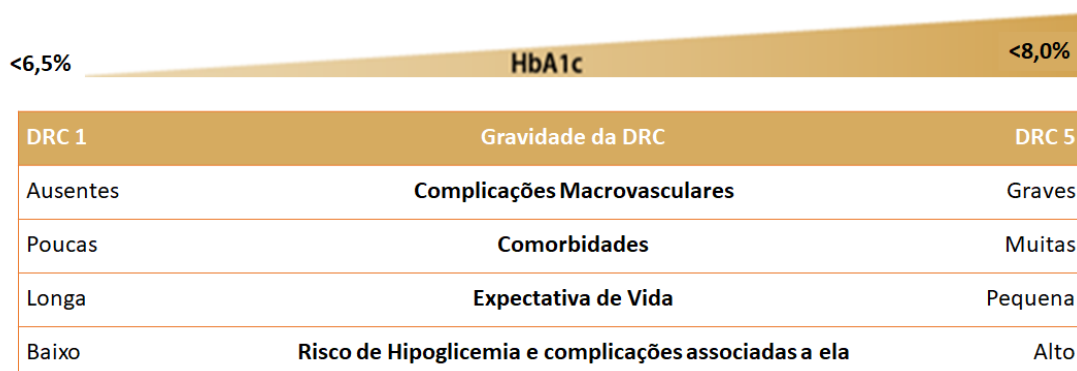
Fonte: KDIGO, 2020. (39) IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; GI: gastrointestinal.

Controle da glicemia

O controle glicêmico é importante para reduzir o risco de complicações microvasculares, como nefropatia, retinopatia e neuropatia. (41)

A meta glicêmica no paciente com DM e DRC não-dialítica deve se basear na dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), sendo que o alvo deve ser individualizado em um espectro que varia de 6,5% a 8%, de acordo com o perfil clínico do paciente (**Figura 6**). (39)

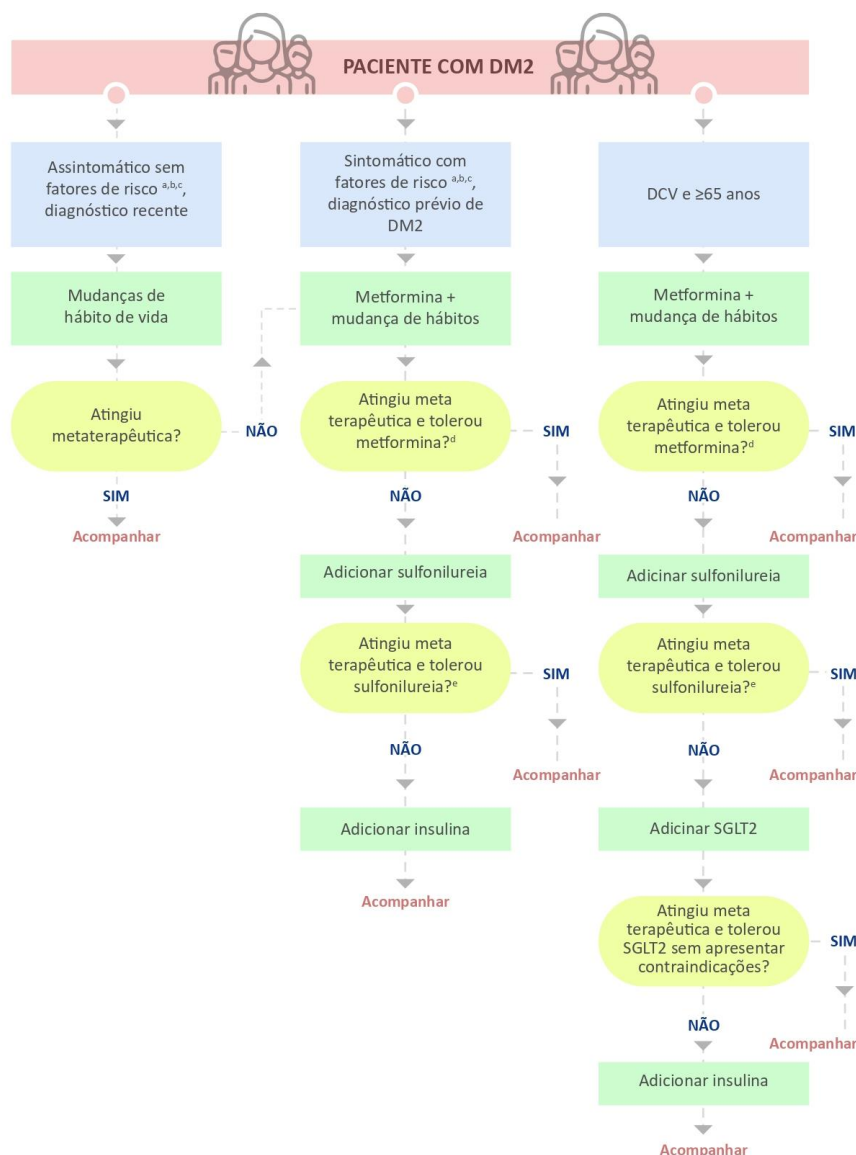
Figura 6. Fatores que influenciam na individualização do alvo glicêmico em pacientes com DM2 e DRC.



Fonte: KDIGO, 2020. (39) DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; DRC: doença renal crônica; HbA1c: hemoglobina glicada.

Para todos os pacientes com DM2, com ou sem DRC, o Ministério da Saúde recomenda o uso de metformina como monoterapia inicial e, no caso de falha terapêutica, associação com outros hipoglicemiantes, de acordo com a sequência apresentada na **Figura 7**. (43)

Figura 7. Fluxograma de tratamento do DM2 no SUS.



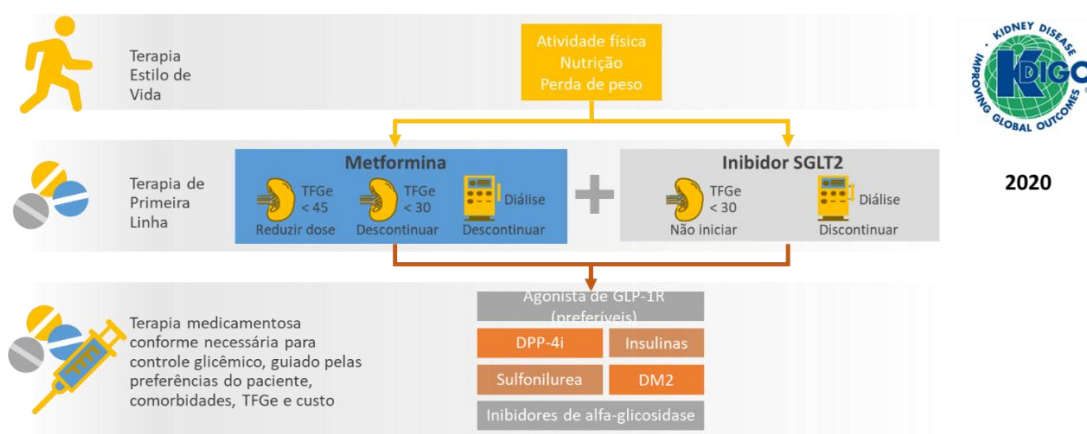
Fonte: Ministério da Saúde, 2020. (43) DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; DCV: doença cardiovascular; SUS: Sistema Único de Saúde; SGLT2: cotransportador sódio-glicose 2.

Embora não haja um fluxograma específico para portadores de DRC, as Diretrizes Brasileiras de tratamento do DM2 salientam que são necessários ajustes na terapia medicamentosa se houver

disfunção renal. Dessa forma, orienta-se que: metformina e glibenclamida sejam suspensos para pacientes internados ou com TFG <30 mL/min/1,73m², gliclazida pode ser usada em pacientes com disfunção leve a moderada, com cautela; e dapagliflozina não é indicada para controle glicêmico em pacientes com TFG <45 mL/min/1,73m², visto que seu efeito hipoglicemiante é dependente da função renal.

As diretrizes internacionais que abordam o tratamento do DM2 especificamente em pacientes com DRC recomendam que o manejo dos pacientes deve incluir mudanças do estilo de vida, tratamento de primeira linha com metformina e com um iSGLT2, com possibilidade de acréscimo de terapia medicamentosa para adequado controle glicêmico, conforme necessário (Figura 8). (39)

Figura 8. Algoritmo terapêutico para pacientes com DM2 e DRC.



Fonte: KDIGO, 2020. (39) DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; DRC: doença renal crônica; iSGLT2: inibidor do co-transportador de sódio-glicose-2; TFG: taxa de filtração glomerular estimada; DPP-4i: inibidores da dimetil peptidase 4; GLP-1R: agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1.

Controle do risco cardiovascular

Considera-se que portadores de DRC tem risco alto ou muito alto de doença cardiovascular aterosclerótica. Em relação à terapia farmacológica, recomenda-se uso de estatinas, com ou sem ezetimiba, para pacientes adultos com DRC não-dialítica. Para pacientes em diálise, deve-se considerar manter a terapia com estatinas, particularmente para prevenção secundária, porém não está indicada o início de medicamentos para prevenção primária. (44) O ácido acetilsalicílico está indicado para prevenção secundária de eventos cardiovasculares, exceto quando o risco de sangramento supera o benefício associado a esse fármaco. (38)

Uso de IECA ou BRA, independente de pressão arterial ou albuminúria

Em geral, não são feitas recomendações específicas de farmacoterapia para minimizar a progressão da doença para pacientes com DRC sem albuminúria e/ou pressão arterial alta, visto que há uma escassez de evidências científicas sobre a eficácia de IECA ou BRA neste contexto.

No entanto, diretrizes internacionais consideram que:

- É razoável a prescrição de IECA ou BRA para pessoas com DRC, pressão arterial alta e sem albuminúria para proteção cardiovascular, particularmente para pacientes com TFGe mais alta e, portanto, menor risco de efeito colateral;
- Pode ser considerado tratamento com IECA ou BRA para pacientes com DRC, DM e albuminúria, mesmo com a pressão arterial normal;
- Dados disponíveis sugerem que o tratamento com IECA ou BRA não seja benéfico para pacientes sem albuminúria e sem pressão arterial elevada. (39,40)

2.6.3 Orientações gerais

As ações na linha de cuidado dos pacientes com DRC devem incluir aconselhamento e suporte sobre: autocuidado, mudança do estilo de vida, recomendações nutricionais, exercícios físicos, abandono do tabagismo, modalidades de tratamento da DRC e de TRS e cuidados com o acesso vascular ou peritoneal. (17)

Deve ser feito também encaminhamento para atualização do esquema vacinal com as vacinas contempladas no Plano Nacional de Imunização e aquelas especialmente recomendadas pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), descritas na tabela abaixo. (45)

Tabela 1. Vacinas especialmente recomendadas para pacientes adultos com DRC.

Vacinas	Recomendações
Hepatite B	Quatro doses: 0 - 1 - 2 - 6 meses, com o dobro do volume recomendado para a faixa etária. Necessário solicitar a sorologia para hepatite B um a dois meses após a última dose do esquema. Considera-se imunizado se Anti HBs = ou >10 mUI/mL. Se sorologia negativa, repetir o esquema vacinal de quatro doses, uma única vez. Em caso de hemodiálise: repetir sorologia anualmente; se Anti HBs <10 mUI/mL, fazer uma dose de reforço.
Influenzae	Anualmente
Pneumocócica 23-valente	Duas doses com intervalo de 5 anos. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes de 60 anos de idade, uma terceira dose está recomendada após essa idade, com intervalo mínimo de cinco anos da última dose

Fonte: SBIIm, 2021. (45) DRC: doença renal crônica.

No contexto do SUS, o Ministério da Saúde recomenda que pacientes com DRC nos estágios de 1-3 e A1/A2 sejam acompanhados por equipe multiprofissional na unidade básica de saúde da família. Os pacientes com DRC estágios 4 a 5 ou A3, por sua vez, devem ser encaminhados para centros de referência em nefrologia, onde também serão identificadas e tratadas as complicações da DRC, tais como: anemia, doença mineral-óssea e acidose metabólica. (17)

2.7 Impacto da doença

Morbidade e Mortalidade

Desfechos renais adversos, definidos como um declínio sustentado $\geq 50\%$ da TFGe ou ocorrência necessidade de diálise crônica, transplante renal ou TFG $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, são frequentes em pacientes com DRC. Uma análise de 2020 em cinco anos de seguimento da coorte do estudo DISCOVER CKD constatou que a taxa de incidência desses desfechos entre pacientes com DRC com TFGe $< 75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ foi de 0,64 a 1,09 por 100 pacientes-ano.(46)

Além disso os pacientes com DRC também possuem um risco elevado de eventos cardiovasculares não fatais, incluindo insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e eventos ateroscleróticos como doença arterial coronariana, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. (3–6) Darlington *et al.*, 2021 (47) publicaram uma revisão sistemática com 29 estudos que quantificaram o risco de morbidade cardiovascular por estágio DRC e demonstraram que o risco desses eventos cardiovasculares aumenta com a piora da função renal e do grau de albuminúria (DRC 1 A1 *versus* DRC 5 A3 apresentou *hazard ratio* [HR]: 11,82 [intervalo de confiança {IC} 95%: 7,50 a 18,64]). (47)

A progressão da DRC também pode levar pacientes a vivenciarem outras complicações como hospitalização, anemia, prurido e de infecções. (48) Uma coorte conduzida por Schrauben *et al.*, 2020 (49) mostrou que a taxa de hospitalização global não ajustada dos participantes com DRC foi de 35 por 100 pessoas/ano (IC 95%: 34,3 a 35,6). As principais causas de hospitalização foram relacionadas a eventos cardiovasculares (31,8%), genitourinários (8,7%), digestivo/gastrointestinais (8,3%), endócrinos, nutricionais, ou metabólicos e imunológicos (8,3%) e respiratórios (6,7%). (49)

Em relação à mortalidade, dados do *Global Burden of Disease Study* evidenciaram que DRC foi responsável por mais de 1,2 milhões de óbitos entre 1990 e 2017 no mundo (15) e que a taxa de mortalidade ajustada pela idade no ano de 2017 ano foi de 16,1 óbitos por 100.000 habitantes. (15,30–33)

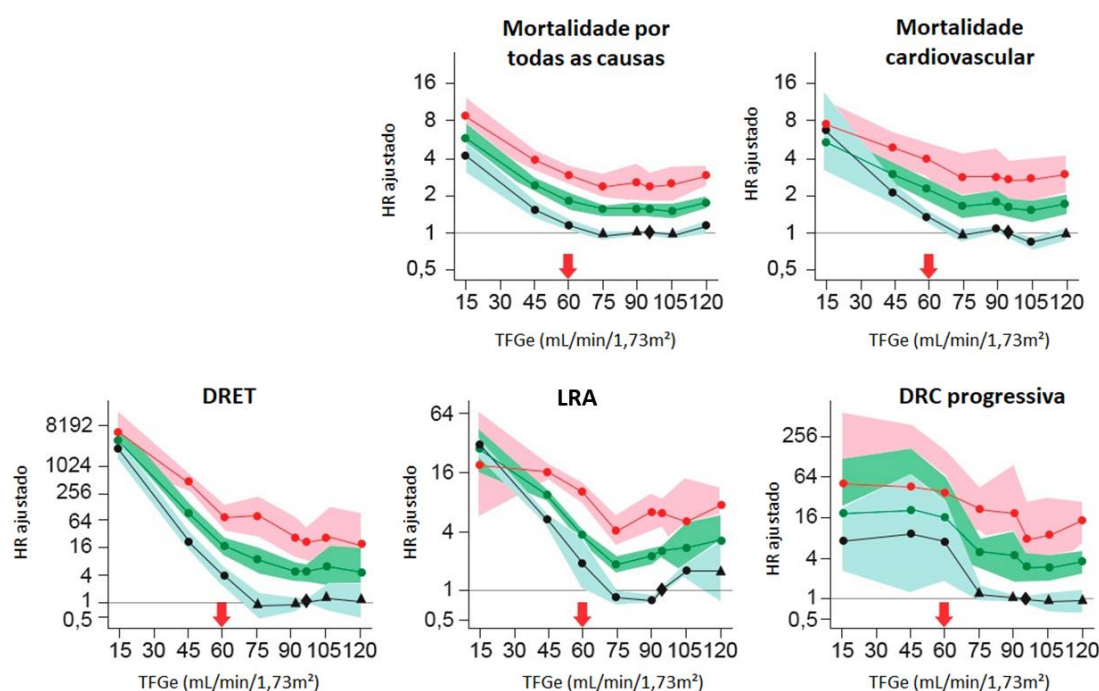
Estudos também demonstram que a DRC é reconhecida por reduzir de forma significativa a expectativa de vida, sendo 17 anos a menos, para pacientes com estágio 3 e 25 anos a menos, para pacientes no estágio 4, comparado com pessoas com função renal normal. (7) No Brasil, o número de óbitos em 2017 relacionados à condição foi de 35 mil, ocupando a décima posição em causas de morte. (50)

No Brasil, o número de óbitos em 2017 relacionados à condição foi de 35 mil, ocupando a décima posição em causas de morte. (50) Em estudo de âmbito hospitalar conduzido no Espírito Santo entre 1996 e 2017, a taxa mortalidade de pacientes com DRC foi de 2,92 óbitos por 100.000 habitantes por ano. (51) Entre os pacientes em diálise crônica, a taxa de mortalidade em 2018 foi de 18%, segundo o censo brasileiro de diálise de 2018. (23)

Quando se estratifica os riscos de desfechos clínicos desfavoráveis de acordo com os estadiamento da DRC, verifica-se que os maiores riscos relativos são associados aos menores

índices de TFGe e níveis mais elevados de albuminúria, sendo essas medidas de função e de lesão renal fatores prognósticos independentes e complementares. Ademais, é fundamental reconhecer que o aumento relativo do risco para desfechos clínicos desfavoráveis em relação à população geral ocorre desde os estágios mais precoces da doença (3a ou A2), como ilustrado nas figuras abaixo. (52)

Figura 9. Resumo das meta-análises contínuas (ajustadas pelo risco relativo) para a população geral com RAC.



Fonte: Andrew, 2011. (52) DRET: doença renal em estágio terminal; LRA: lesão renal aguda; RAC: relação albumina-creatinina; DRC: doença renal crônica; TFGGe: taxa de filtração glomerular estimada; HR: *hazard ratio*. As três linhas representam RAC<30 mg/g ou *disptick* negativo (azul), RAC entre 30 e 299 mg/g ou *disptick* +1 positivo (verde), e RAC≥300 mg/g ou *disptick* ≥2+ positivo (vermelho). Os círculos representam significância estatística comparado a referência (p-valor<0,05), triângulos representam ausência de significância estatística. As setas vermelhas indicam o limite de TFGGe de 60 mL/min/1,73m², que é o limite para definição de DRC.

Figura 10. Resumo das meta-análises contínuas (ajustadas pelo risco relativo) para a população geral com RAC.

Mortalidade por todas as causas					Mortalidade cardiovascular				
	RAC <10	RAC 10 a 29	RAC 30 a 299	RAC >300		RAC <10	RAC 10 a 29	RAC 30 a 299	RAC >300
TFGe >105	1,1	1,5	2,2	5,0	TFGe >105	0,9	1,3	2,3	2,1
TFGe 90 a 105	Ref	1,4	1,5	3,1	TFGe 90 a 105	Ref	1,5	1,7	3,7
TFGe 75 a 90	1,0	1,3	1,7	2,3	TFGe 75 a 90	1,0	1,3	1,6	3,7
TFGe 60 a 75	1,0	1,4	1,8	2,7	TFGe 60 a 75	1,1	1,4	2,0	4,1
TFGe 45 a 60	1,3	1,7	2,2	3,6	TFGe 45 a 60	1,5	2,2	2,8	4,3
TFGe 30 a 45	1,9	2,3	3,3	4,9	TFGe 30 a 45	2,2	2,7	3,4	5,2
TFGe 15 a 30	5,3	3,6	4,7	6,6	TFGe 15 a 30	14	7,9	4,8	8,1

DRET				
	RAC <10	RAC 10 a 29	RAC 30 a 299	RAC >300
TFGe >105	Ref	Ref	7,8	18
TFGe 90 a 105	Ref	Ref	11	20
TFGe 75 a 90	Ref	Ref	3,8	48
TFGe 60 a 75	Ref	Ref	7,4	67
TFGe 45 a 60	5,2	22	40	147
TFGe 30 a 45	56	74	294	763
TFGe 15 a 30	433	1044	1056	2286

LRA				
	RAC <10	RAC 10 a 29	RAC 30 a 299	RAC >300
TFGe >105	Ref	Ref	2,7	8,4
TFGe 90 a 105	Ref	Ref	2,4	5,8
TFGe 75 a 90	Ref	Ref	2,5	4,1
TFGe 60 a 75	Ref	Ref	3,3	6,4
TFGe 45 a 60	2,2	4,9	6,4	5,9
TFGe 30 a 45	7,3	10	12	20
TFGe 15 a 30	17	17	21	29

DRC progressiva				
	RAC <10	RAC 10 a 29	RAC 30 a 299	RAC >300
TFGe >105	Ref	Ref	0,4	3,0
TFGe 90 a 105	Ref	Ref	0,9	3,3
TFGe 75 a 90	Ref	Ref	1,9	5,0
TFGe 60 a 75	Ref	Ref	3,2	8,1
TFGe 45 a 60	3,1	4,0	9,4	57
TFGe 30 a 45	3,0	19	15	22
TFGe 15 a 30	4,0	12	21	7,7

Fonte: Andrew, 2011. (52) DRET: doença renal em estágio terminal; LRA: lesão renal aguda; RAC: relação albumina-creatinina; DRC: doença renal crônica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HR: *hazard ratio*. Valores em negrito indicam significância estatística. As taxas de incidência por 1000 pessoa-ano para as células de referência foram de 7,0 para mortalidade por todas as causas, 4,5 para mortalidade cardiovascular, 0,04 para DRET, 0,98 para LRA, e 2,02 para DRC progressiva. As estimativas pontuais para cada célula variaram de 1 a 28, com o menor

risco relativo sendo categorizado como 1 no ranking e a estimativa com o maior risco relativo como 28 no ranking. As categorias por cores indicaram as seguintes posições no ranking: verde de 1 a 8; amarelo: 9 a 14; laranja: 15 a 21 e vermelho de 22 a 28. Para o desfecho progressão a DRC, duas células com risco relativo $<1,0$ também foram categorizadas como verde.

Qualidade de vida

O bem-estar do paciente com DRC pode ser afetado pelos sintomas do comprometimento renal, pelos sintomas associados às comorbidades e pelos eventos adversos (EA) do tratamento administrado. Em um estudo retrospectivo conduzido por James *et al.*, 2020 (53) com 1.848 pacientes com DRC, mostrou-se que os sintomas de fadiga, dor e insônia classificados como moderado ou grave foram presentes em 71,7%, 58,4% e 47,6% dos pacientes, respectivamente. (53)

Uma revisão sistemática conduzida por Freeman *et al.*, 2019 (48), evidenciou que os principais domínios de qualidade de vida negativamente impactados entre pacientes com DRC foram mentais e físicos, ao comparar com a população geral. Adicionalmente, a DRC possui um impacto considerável não só na vida dos pacientes, mas também na dos cuidadores, afetando aspectos físicos, mentais e emocionais, sendo agravados de acordo com a progressão da doença. (48)

Adicionalmente, pacientes em diálise apresentam perda substancial da qualidade de vida quando avaliados pelo questionário *Short Form-36* (SF-36)⁵, sendo a redução do escore do domínio físico maior do que em outras doenças como angina (-8,67 *versus* -3,76), artrite (-8,67 *versus* -2,77) e câncer (-8,67 *versus* -0,83). (54) Outro estudo que avaliou pacientes com DRC em diferentes estágios através do SF-36 observou que a qualidade de vida já é afetada em estágios precoces da doença. Pacientes em estágios 1 a 3 apresentaram importante comprometimento nos componentes físico (média entre 44,4 e 47,9 para os estágios de 1 a 3 e entre 42,2 a 43,1 para os estágios 4 e 5) e mental (média entre 43,5 e 46,0 para os estágios de 1 a 3 e entre 45,6 a 47,7 para os estágios 4 e 5). (55)

Custos

Além de impactar negativamente na qualidade de vida dos pacientes, a progressão da DRC está associada ao aumento do uso de recursos de saúde, como hospitalização, influenciando diretamente no incremento dos custos diretos e indiretos que impactam sistemas de saúde globalmente.

⁵ O questionário de qualidade de vida *Short Form-36* varia de 0 a 100, sendo zero correspondente a um pior estado de saúde e 100 ao melhor estado de saúde possível. (118)

De acordo com dados coletados pelo *Global Burden of Disease Study* no ano de 2017, os anos de vida perdidos associados à DRC foram 28,5 milhões (intervalo de incerteza 95%: 27,6 a 29,3), com uma previsão de sair da 16ª para a quinta principal causa de anos de vida perdidos em 2040 (21), sendo a doença também responsável por 35,8 milhões de anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY). (15) Adicionalmente, a maioria (69,1%) dos pacientes em estágio pré-dialítico (3 a 5 não-dialítico) permaneceram mais dias em inatividade devido limitações físicas e mentais em comparação com a população geral (1,5 dias *versus* 3,1 dias; p-valor < 0,001). (48)

Elshahat *et al.*, 2020 (56) avaliaram o custo da DRC em diversos países da Europa e os Estados Unidos em artigos publicados de 2015 a 2019, com custos ajustados de acordo com a cotação do dólar em 2019. Os resultados dessa publicação mostraram que de uma perspectiva de um sistema de saúde norte-americano, os custos médios de saúde totais por paciente por ano variaram de 1.600 USD a 25.037 USD para pacientes com DRC nos estágios 1 a 3. Já para pacientes em estágio 4 a 5, estes variaram de 5.367 USD a 53.186 USD, sendo os custos da doença renal em fase terminal ainda maiores, variando de 20.110 USD a 100.593 USD. Em uma perspectiva de sociedade europeia, os custos não dialíticos da DRC nos estágios 1 a 3 foram de 4.803 USD a 15.001 USD, enquanto os mesmos custos nos estágios 4 a 5 foram de 10.570 USD a 28.428 USD na Europa. (56)

No Brasil, de acordo com um estudo publicado por Alcade *et al.*, 2017 (1), a DRC e doenças associadas (DM, HAS, doenças cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) corresponderam a 1,82% e a 5,79% das internações hospitalares por todas as causas e 2,87% e 10,10% de todas os gastos gerados no triênio de 2013-2015 no SUS, respectivamente. (1)

Por sua vez, os gastos com a realização de diálise e de transplante renal no SUS no ano de 2015 foram de 2,5 bilhões de BRL e 199 milhões de BRL, respectivamente. Ainda, os gastos com internações especificamente para pacientes com DRC variou de 305 a 357 milhões de BRL para o triênio de 2013 a 2015 sob a mesma perspectiva. (1) Considerando que o total dos gastos do SUS com os atendimentos de média e alta complexidade em 2015 foi de 40 bilhões de BRL, vale salientar que os gastos com TRS corresponderam a 5% deste valor, mesmo sendo uma terapia destinada a cerca de 0,001% da população brasileira. (1)

A prevenção da progressão da DRC já nos estágios iniciais também é uma medida de economia para a sociedade brasileira, uma vez que as terapias recomendadas para estágios avançados da doença se destacam pelo alto custo de tratamento direta e indiretamente. (57)

2.8 Necessidades médicas não atendidas

A DRC é um problema de saúde pública pela sua alta prevalência e grande impacto clínico e econômico desde suas fases mais precoces. Apesar dos avanços no conhecimento sobre a fisiopatologia e o manejo da doença nas últimas décadas, o risco de desfechos renais e cardiovasculares desfavoráveis ainda persiste devastadoramente alto em pacientes com DRC. (58)

O mau prognóstico associado à DRC pode ser parcialmente explicado pela baixa taxa de diagnóstico, que chega a menos de 20% entre pacientes com DRC estágio 3. A ausência do diagnóstico nas fases iniciais e assintomáticas da DRC impossibilita uma intervenção precoce que seja capaz de alterar a progressão natural da doença. (41)

Ademais, há uma baixa adesão às recomendações das sociedades médicas sobre triagem e estadiamento da DRC, apesar da ampla disponibilidade e baixo custo dos testes diagnósticos. 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. (59)

Por outro lado, mesmo em pacientes com DRC diagnosticada e em vigência de tratamento clínico otimizado, há ainda um alto risco residual de progressão da DRC, eventos cardiovasculares e óbitos. Os resultados dos ensaios clínicos DAPA-CKD e CREDENCE comprovam esse risco residual, visto que a proporção de pacientes em uso de placebo e tratamento padrão com IECA ou BRA que progrediu para diálise foi de 7,5%, enquanto a taxa de mortalidade geral desse grupo foi de 6,8% e 9%, com um seguimento mediano de 2,4 e 2,6 anos, respectivamente. (9,60)

Além disso, na prática clínica, é frequente a subutilização de IECA ou BRAs, como evidenciado pelo estudo CKDopps, em que a prescrição desses fármacos ocorreu em apenas 67% dos pacientes brasileiros com DRC e DM, insuficiência cardíaca ou alto grau de albuminúria. Uma das explicações para necessidade de suspensão ou redução de doses de IECAs e BRAs é o

aumento da frequência de episódios de hiperpotassemia ou de lesão renal aguda no contexto da DRC, principalmente nos estágios avançados. (59)

Assim, infere-se que tratamento padrão atual da DRC, que inclui uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e controle de comorbidades e complicações, atingiu o limite de seu benefício clínico e que opções terapêuticas adicionais são necessárias para reduzir o risco residual de desfechos adversos renais e cardiovasculares em pacientes com DRC.

Novas moléculas têm se mostrado promissoras no retardo da progressão da DRC e redução do risco de eventos cardiovasculares, sendo os iSGLT2 a classe de fármacos com maior evidência científica de eficácia e segurança para o tratamento de DRC, até o momento.

Os iSGLT2s, que originalmente foram produzidos para o controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2, demonstraram proteção renal e cardiovascular adicional ao bloqueio do sistema renina-angiotensina em grandes ensaios controlados randomizados envolvendo pacientes diabéticos e não diabéticos, como detalhado nas seções seguintes. (9,60,61)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Forxiga® (dapagliflozina) é um iSGLT2 que possui registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2013, com renovação realizada em 2017. (62,8), sendo indicado para:

- Tratamento de DM2 em monoterapia ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como adjuvante a dieta e exercícios, para melhora do controle glicêmico;
- Prevenção de desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia em pacientes com DM2;
- Tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos. (8,62)
- **Tratamento da DRC em pacientes adultos** (aprovação na ANVISA desde Setembro de 2021);

Relevante destacar que Forxiga® (dapagliflozina) tem a indicação para o tratamento de DRC aprovada desde abril de 2021 pela *Food and Drug Administration* (FDA), desde setembro de 2021, pela ANVISA e desde outubro de 2021, pela *European Medicines Agency* (EMA). (63–65)

3.1 Posologia e modo de administração

Recomenda-se o uso de Forxiga® (dapagliflozina) para DRC na dose de 10 mg uma vez ao dia por via oral, a qualquer hora do dia e independente de refeições. (8)

3.2 Mecanismo de ação

Forxiga® (dapagliflozina) é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do co-transportador de Sódio e Glicose tipo 2 (SGLT2), que melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2 e promove benefícios cardiovasculares. (8)

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. Forxiga® (dapagliflozina), portanto, aumenta a entrega de sódio ao túbulo distal, o que se acredita aumentar a retroalimentação no túbulo glomerular e reduzir a pressão intraglomerular. Os efeitos secundários adicionais da inibição do SGLT2 pela dapagliflozina incluem redução modesta da pressão sanguínea, redução de peso e aumento do hematócrito. (8)

Os benefícios cardiovasculares da dapagliflozina não são dependentes unicamente do efeito da diminuição da glicemia sanguínea, e não são limitados a pacientes com diabetes. Adicionalmente à osmose diurética e às ações hemodinâmicas relacionadas à inibição do SGLT2, efeitos secundários significativos no metabolismo do miocárdio, canais iônicos, fibrose, adipocinas e ácido úrico, podem ser mecanismos subjacentes dos efeitos positivos da dapagliflozina no sistema cardio-renal.

A dapagliflozina melhora tanto os níveis de glicose em jejum como pós-prandiais por redução da reabsorção da glicose renal levando a excreção urinária do excesso de glicose. Essa excreção de glicose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, continua ao longo do intervalo de 24 horas entre doses e se mantém ao longo de todo o tratamento. A quantidade de glicose removida pelo rim por esse mecanismo é dependente da concentração de glicose no sangue e da TFG. Assim, em sujeitos com glicose sanguínea normal e/ou um baixo nível de TFG, a dapagliflozina apresenta baixa propensão para causar hipoglicemia, já que a quantidade de glicose filtrada é pequena e pode ser reabsorvida pelos transportadores SGLT1 e SGLT2 desbloqueados. A dapagliflozina não prejudica a produção normal endógena de glicose em resposta à hipoglicemia. A dapagliflozina age independentemente da secreção e da ação da insulina. Ao longo do tempo, a melhoria na função das células beta (HOMA-2) tem sido observada em estudos clínicos com dapagliflozina.

A maior parte da redução de peso é devida à perda de gordura corporal, incluindo gordura visceral, e não de tecido magro ou perda de fluidos, conforme demonstrado pela DXA e RNM.

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 ~ 1400 vezes mais seletivo para SGLT2 versus SGLT1, o principal transportador no intestino para absorção de glicose.

3.3 Contraindicações e limitações de uso

Forxiga® (dapagliflozina) é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a dapagliflozina ou aos outros componentes da fórmula.

Forxiga® (dapagliflozina) não é indicado para uso por pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e não deve ser utilizado para o tratamento de cetoacidose diabética.

3.4 Disponibilidade atual no SUS

Atualmente, Forxiga® (dapagliflozina) está indicada e disponível no SUS desde novembro de 2020 como opção terapêutica para tratamento de diabetes em pacientes com DM2 com TFG > 45 mL/min/1,73m² com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia. (43).

Importante ressaltar que o racional para limitação do uso da dapagliflozina para tratamento de DM2 em pacientes com TFG > 45 mL/min/1,73m² se baseia no fato de que o efeito hipoglicemiante da dapagliflozina é dependente da função renal (8), logo para a indicação de DM2 poderia não se observar o efeito desejado para pacientes com baixa função renal.

3.5 Preço proposto para incorporação

O demandante propõe o preço de dapagliflozina 10 mg de R\$ 66,59 (ICMS 18%) a caixa com 30 comprimidos. Esse valor é menor que o PMVG de 18% (R\$107,14).

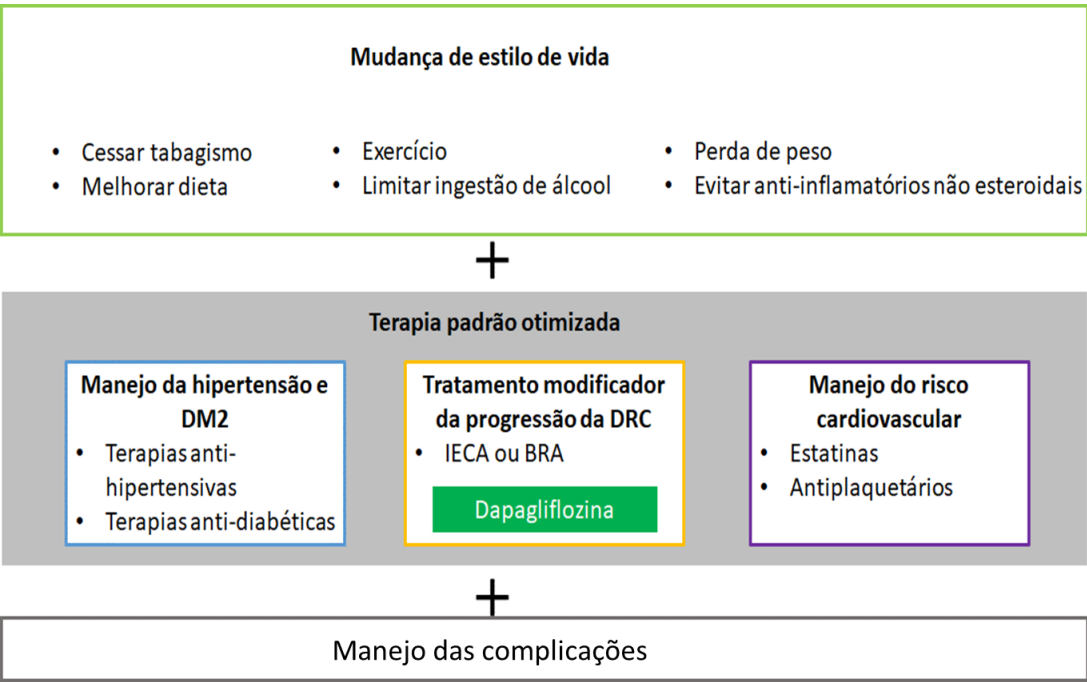
3.6 Posicionamento proposto para dapagliflozina no PCDT

O posicionamento proposto para dapagliflozina é como tratamento de DRC para pacientes adultos em adição ao tratamento padrão atual. Como terapia padrão entende-se tratamento com IECA ou BRA na dose máxima tolerada e tratamento das comorbidades e complicações da

DRC. Caso, o paciente não tolere IECA ou BRA a terapia padrão para DRC é considerada como o manejo de comorbidades e complicações.

O fluxograma abaixo esquematiza como estaria posicionada dapagliflozina considerando a proposta de incorporação (Figura 11).

Figura 11. Proposta de posicionamento de dapagliflozina para PCDT.



Fonte: Adaptado do fluxo proposto no NICE.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Como terapia padrão entende-se o tratamento com IECA ou BRA na dose máxima tolerada e tratamento das comorbidades e complicações da DRC. Caso, o paciente não tolere IECA ou BRA a terapia padrão para DRC é considerada como o manejo de comorbidades e complicações.

De acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais publicada em 2020, os medicamentos da classe IECA disponíveis no SUS são enalapril e captopril e da classe BRA somente losartana. (66) A Tabela 2 apresenta as principais características destes medicamentos.

Tabela 2. Características dos fármacos recomendados para o tratamento da DRC no SUS.

Fármaco	Classe	Via	Dose	Contraindicação
Enalapril	IECA	Oral	20 mg em dose única diária ou dividida em duas doses, conforme tolerado pelo paciente	• Pacientes com hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes, pacientes com histórico de edema angioneurótico relacionado a utilização de IECA e pacientes com angioedema hereditário ou idiopático; • Em combinação com um inibidor de neprilisina (por exemplo, sacubitril); • Em administração com alisquireno em pacientes com diabetes.
Captopril	IECA	Oral	150 mg ou menos (dose diária)	• Hipersensibilidade prévia ao captopril ou qualquer outro inibidor da enzima conversora da angiotensina.
Losartana	BRA	Oral	150 mg uma vez ao dia (dose de manutenção)	• Pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto; • Uso concomitante com produtos contendo alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus e insuficiência renal (TGF < 60 mL/min/1,73m²); • Durante o segundo ou o terceiro trimestre de gestação.

Fonte: Hipolabor, 2019; Geolab, 2019; Eurofarma, 2020. (67–69) DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular; IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina; BRA: antagonista dos receptores de angiotensina II.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes adultos com DRC em uso de terapia padrão ¹
I – Intervenção	Dapagliflozina + terapia padrão ¹
C – Comparação	Placebo + terapia padrão ¹
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia ¹ , segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas

Fonte: Elaboração própria. ¹ Como terapia padrão entende-se como o tratamento com IECA ou BRA na dose máxima tolerada e manejo das comorbidades e complicações da DRC. Caso, o paciente não tolere IECA ou BRA a terapia padrão no manejo da DRC é considerada como o manejo de comorbidades e complicações da DRC. ²Incluindo progressão da DRC, mortalidade e hospitalização. DRC: doença renal crônica; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina.

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

5.1.1 Intervenção

Dapagliflozina + terapia padrão.

5.1.2 População

Pacientes adultos com DRC em uso de terapia padrão

5.1.3 Comparadores

Placebo + terapia padrão.

Como terapia padrão entende-se como o tratamento com IECA ou BRA na dose máxima tolerada e tratamento das comorbidades e complicações da DRC. Caso, o paciente não tolere IECA ou BRA a terapia padrão no manejo da DRC é considerada como o manejo de comorbidades e complicações da DRC.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliações econômicas que avaliaram a eficácia, segurança e custo-efetividade da adição de dapagliflozina à terapia padrão no tratamento de pacientes adultos com DRC. As buscas eletrônicas foram realizadas até 15 de setembro de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Anexo 3; Tabela 27). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura

das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas no Anexo 3; Tabela 28.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com DRC em uso de dapagliflozina;
- Comparação direta ou indireta com placebo adicionado à terapia padrão;

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: 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.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (70), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do

estudo. Para avaliação do risco de viés de ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (71)

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 5 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (70), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 173 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 18 artigos para leitura na íntegra. Destas, quatro artigos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 12; Tabela 4).

O resumo das principais características e resultados estão demonstrados na Tabela 14.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.

Figura 12. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



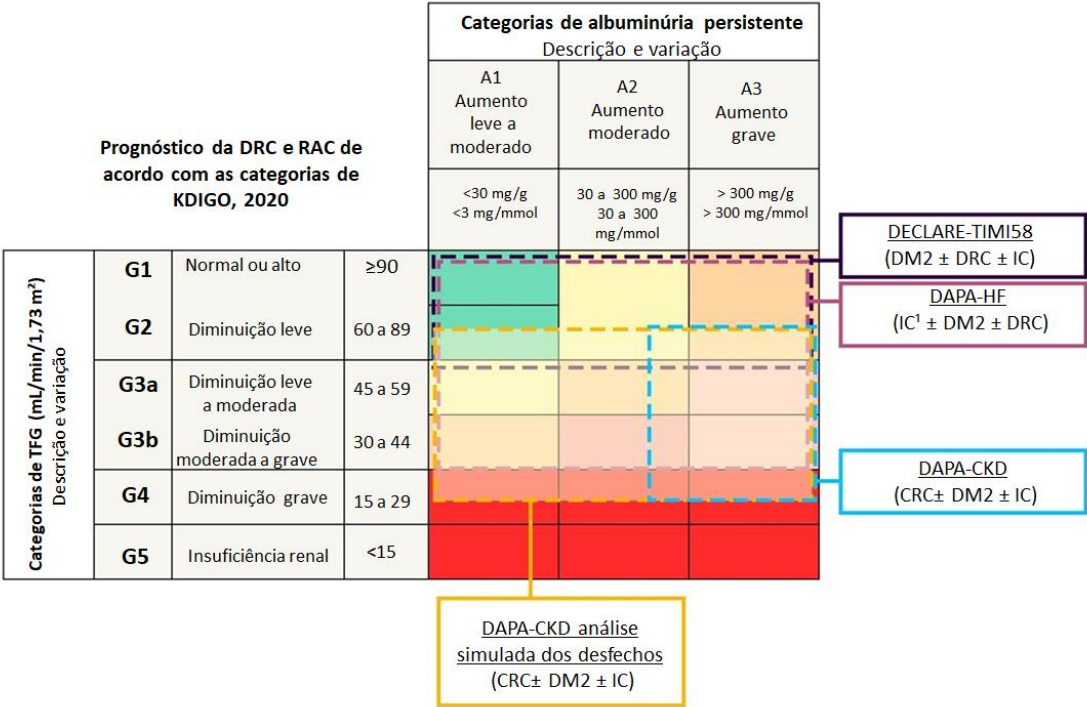
Fonte: Elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Os estudos incluídos se referem a três ensaios clínicos: DAPA-CKD, DAPA-HF e DECLARE TIMI 58. Embora os ensaios clínicos randomizados DECLARE TIMI 58 e DAPA-HF tenham sido desenhados primariamente para a investigação da eficácia e segurança da dapagliflozina nas indicações de DM2 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, respectivamente, as subanálises destes estudos para pacientes com doença renal (por TFG e RAC) evidenciam o efeito da dapagliflozina em pacientes com doença renal além dos critérios do estudo pivotal para DRC (DAPA-CKD) (Figura 13).

Apesar do DECLARE TIMI 58 ter incluído apenas pacientes com DM2, os resultados da análise de subgrupos são provavelmente também aplicáveis para pacientes com DRC e sem DM2, uma vez que a dapagliflozina é capaz de melhorar os desfechos renais via mecanismos independentes da diminuição da glicose no sangue, conferindo benefícios a todo sistema cardiorrenal na forma de redução do peso corporal e pressão arterial sistêmica em pacientes com DRC com ou sem DM. (13,72)

Cabe destacar que os resultados do DECLARE TIMI 58 e DAPA-HF foram considerados por diferentes agências regulatórias, como FDA, ANVISA, EMA (8,62–65) para embasar a eficácia e garantir a aprovação regulatória da dapagliflozina em todos os pacientes com DRC e não apenas aqueles com os critérios estabelecidos no estudo pivotal DAPA-CKD. A agência de ATS *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) inclusive considerou em sua avaliação a incorporação de dapagliflozina para pacientes com critério mais amplo que o critério do DAPA-CKD. (73)

Figura 13. Estudos de dapagliflozina.



Fonte: Elaboração própria. DM2: *diabetes mellitus* tipo 2; DRC: doença renal crônica; RAC: relação albumina-creatinina; IC: insuficiência cardíaca; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada. ¹ IC com fração da ejeção reduzida.

Tabela 4. Estudos incluídos para análise.

Autor	Tipo de estudo	Estudo	Publicação	Ano	Referência
1. Heerspink <i>et al.</i>	ECR	DAPA CKD	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2020	(9)

2.	Zelniker <i>et al.</i>	Análise <i>post hoc</i> do ECR	DECLARE TIMI 58	JAMA Cardiology	2021	(74)
3.	Mosenzon <i>et al.</i>	Análise <i>post hoc</i> do ECR	DECLARE TIMI 58	The Lancet Diabetes and Endocrinology	2021	(75)
4.	Jhund <i>et al.</i>	Análise <i>post hoc</i> do ECR	DAPA-HF	Circulation	2021	(76)

Fonte: Elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados (eficácia e segurança)

5.5.1.2 Ensaios clínicos randomizados

ESTUDO DAPA-CKD

Heerspink, 2020

Heerspink *et al.*, 2020 (9), conduziram um ECR de fase III duplo cego, controlado por placebo e multicêntrico com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de dapagliflozina para tratamento da DRC em pacientes com ou sem DM2.

Foram incluídos pacientes adultos com ou sem DM2 e que apresentaram TFGe de 25 a 75 mL/minuto/1,73m² de área de superfície corporal e RAC ≥ 200 a ≤ 5000 mg/g. Todos os pacientes incluídos receberam tratamento com doses estáveis de IECA ou BRA por pelo menos quatro semanas antes do recrutamento. Contudo, pacientes considerados não elegíveis para o tratamento com IECA ou BRA puderam participar do estudo. Os critérios de exclusão adotados foram: diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1, doença renal policística, nefrite lúpica ou vasculite associada a anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos. Adicionalmente, pacientes submetidos a tratamentos com imunoterapia para doença renal primária ou secundária nos seis meses prévios foram excluídos.

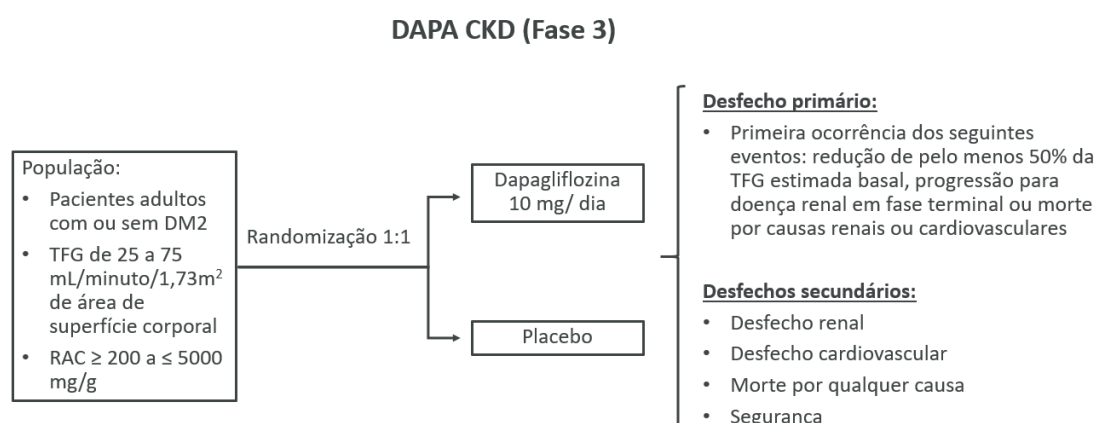
Os pacientes incluídos na análise foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receberem tratamento com dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou dose de placebo correspondente. Os pacientes do estudo e equipe (exceto membros do comitê de monitorização independente) não estavam cientes da alocação nos grupos de tratamento. De acordo com o protocolo do estudo DAPA-CKD, ambos os grupos continuaram o tratamento com os

medicamentos das classes IECA ou BRA se previamente administrados. (77) A randomização foi estratificada de acordo com o diagnóstico de DM2 (sim ou não) e com a RAC (≤ 1000 ou ≥ 1000). O recrutamento de pacientes com TFGe entre 60 e 75 mL/min/1,73m² foi interrompido em 27 de novembro de 2017, de modo a garantir que não mais que 10% da amostra apresentasse DRC em estágio 2.

O desfecho primário, avaliado em uma análise de tempo até o evento, foi definido como a primeira ocorrência dos seguintes eventos: redução de pelo menos 50% da TFG estimada basal (confirmada por uma segunda avaliação da creatinina sérica após ≥ 28 dias), progressão para doença renal em fase terminal (definida como manutenção da diálise por ≥ 28 dias, transplante renal ou TFG de < 15 mL/min/1,73 m² confirmada por segunda avaliação após ≥ 28 dias) ou morte por causas renais ou cardiovasculares. Os desfechos secundários, também avaliados em uma análise de tempo até o evento, foram (em ordem hierárquica): desfecho renal composto de redução sustentada de TFG de pelo menos 50% em relação à basal, doença renal em fase terminal ou morte por causas renais; desfecho cardiovascular composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares; e morte por qualquer causa. Adicionalmente, dados referentes aos desfechos de segurança também foram avaliados.

Para fins dessa revisão, o tratamento com dapagliflozina + terapia padrão será chamado de grupo dapagliflozina e o grupo placebo + terapia padrão será chamado de grupo placebo. Um resumo do desenho de estudo é apresentado na figura abaixo.

Figura 14. Desenho do estudo DAPA-CKD.



Fonte: Elaboração própria. DM: *diabetes mellitus*; RAC: relação albumina-creatinina; TRS: terapia renal substitutiva; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina.

Foram randomizados um total de 4.094 pacientes, sendo 2.152 pacientes no grupo dapagliflozina e 2.152 pacientes no grupo placebo. Cerca de dois terços dos pacientes apresentavam DM2 (grupo dapagliflozina 67,6%; grupo placebo: 67,4%), e mais de um terço apresentava doenças cardiovasculares (grupo dapagliflozina: 37,8%; grupo placebo: 37,0%), e cerca de 11% apresentavam insuficiência cardíaca (grupo dapagliflozina: 10,9%; grupo placebo: 10,8%). As características demográficas do *baseline* foram consideradas bem balanceadas entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 5. Características de *baseline*.

Característica	Dapagliflozina (N = 2152)	Placebo (N = 2152)
Idade em anos - média (DP)	61,8 (12,1)	61,9 (12,1)
Sexo feminino — n (%)	709 (32,9)	716 (33,3)
Raça — n (%)		
Branco	1124 (52,2)	1166 (54,2)
Negro	104 (4,8)	87 (4,0)
Asiático	749 (34,8)	718 (33,4)
Outro	175 (8,1)	181 (8,4)
Peso em kg - média (DP)	81,5 (20,1)	82,0 (20,9)
Índice de massa corporal	29,4 (6,0)	29,6 (6,3)
Tabagismo atual — n (%)	283 (13,2)	301 (14,0)
Pressão arterial — mm Hg		
Sistólica	136,7 (17,5)	137,4 (17,3)
Diastólica	77,5 (10,7)	77,5 (10,3)
TFGe		
Média — mL/min/1,73 m ²	43,2 (12,3)	43,0 (12,4)

Distribuição — n (%)		
≥60 mL/min/1,73 m²	234 (10,9)	220 (10,2)
45 to <60 mL/min/1,73 m²	646 (30,0)	682 (31,7)
30 to <45 mL/min/1,73 m²	979 (45,5)	919 (42,7)
<30 mL/min/1,73 m²	293 (13,6)	331 (15,4)
Hemoglobina em g/L - média (DP)	128,6 (18,1)	127,9 (18,0)
Potássio sérico em mEq/L - média (DP)	4,6 (0,5)	4,6 (0,6)
RAC		
Mediana (amplitude interquartil)	965 (472 a 1903)	934 (482 a 1868)
>1000 — n (%)	1048 (48,7)	1031 (47,9)
DM2 — n (%)	1455 (67,6)	1451 (67,4)
Doença cardiovascular — n (%)	813 (37,8)	797 (37,0)
Insuficiência cardíaca — n (%)	235 (10,9)	233 (10,8)
Medicamento prévio — n (%)		
IECA	673 (31,3)	681 (31,6)
BRA	1444 (67,1)	1426 (66,3)
Diurético	928 (43,1)	954 (44,3)
Estatina	1395 (64,8)	1399 (65,0)

Fonte: Heerspink, 2020. (9) DP: desvio padrão; DRC: doença renal crônica; RAC: relação albumina-creatinina; TRS: terapia renal substitutiva; TFG_e: taxa de filtração glomerular estimada; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; DM: diabetes *mellitus*.

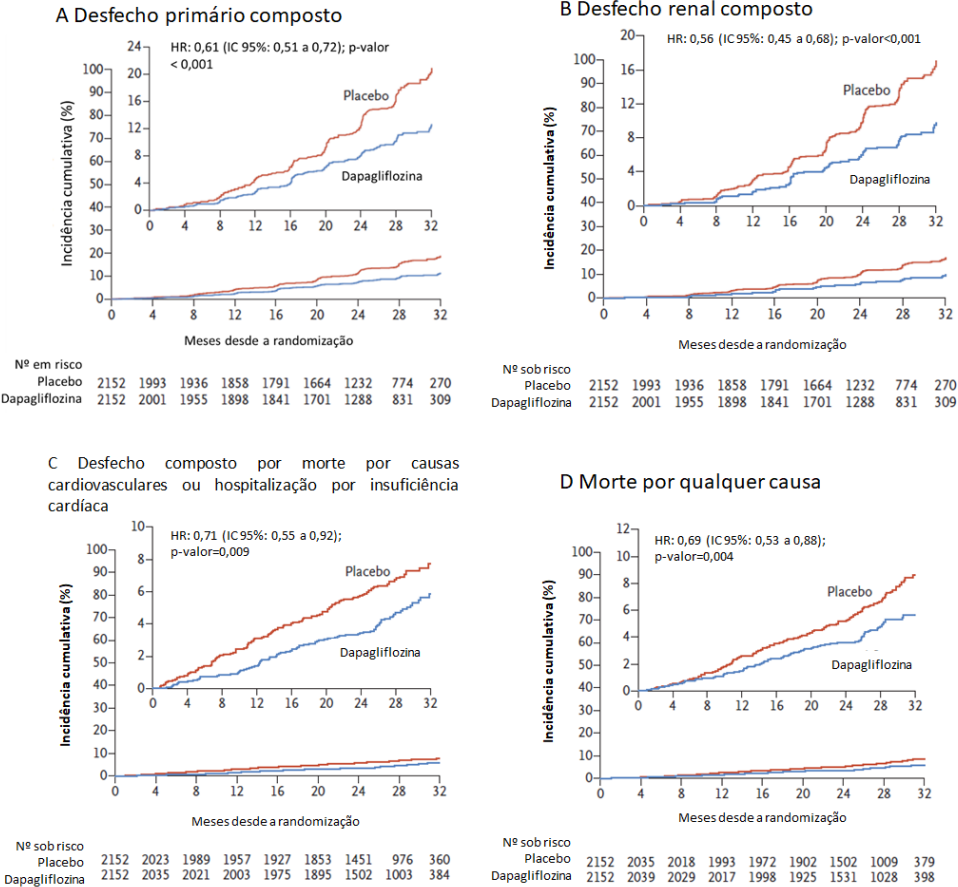
Após revisão dos dados em 26 de março de 2020, o comitê independente de monitoramento recomendou que o estudo fosse descontinuado dada a clara eficácia baseada em 408 eventos do desfecho primário. Na conclusão do estudo, a mediana de seguimento foi de 2,4 anos (amplitude interquartil: 2,0 a 2,7). Ao todo, 99,7% dos pacientes (n=4.289) completaram estudo, ou seja, estavam vivos com dados de seguimento disponíveis na visita final ou haviam evoluído ao óbito durante o seguimento.

A proporção de pacientes que apresentou um dos eventos do desfecho primário combinado (redução da TFG em 50%, diálise ou morte devido a causas renais ou cardiovasculares; Figura 15) foi significativamente menor em pacientes submetidos ao tratamento com dapagliflozina (9,2%) *versus* grupo placebo (14,5%; HR: 0,61 [IC 95%: 0,51 a 0,72]; p-valor<0,001). O NNT durante o estudo para prevenir um evento do desfecho primário foi de 19 (IC 95%: 15 a 27). O NNT para necessidade de diálise também foi bastante baixo (NNT=42), demonstrando que os efeitos de redução de eventos podem ser vistos em muitos pacientes.

Na Figura 15 é possível perceber que as curvas dos grupos de tratamento (dapagliflozina *versus* placebo) se separam antes dos 12 meses (~oito meses) e se mantêm separadas ao longo do estudo, demonstrando o efeito precoce da eficácia de dapagliflozina no tratamento da DRC.

Adicionalmente, todas as taxas de eventos obtidas para os componentes do desfecho primário combinado foram menores para o grupo tratado com dapagliflozina em relação ao placebo. (Figura 15; Tabela 6) Conforme detalhado na Figura 15, houve uma redução de 44% no risco relativo do desfecho renal composto (redução da TFG em 50%, necessidade de diálise ou morte devido a causas renais) (HR: 0,56 [IC 95%: 0,45 a 0,68]; p-valor>0,001); uma redução no risco relativo de 29% no desfecho de óbitos cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HR: 0,71 [IC95%: 0,55 a 0,92], p-valor<0,001), e por último uma redução do risco relativo de 31% no desfecho de óbitos por todas as causas (HR: 0,69 [IC95%:0,53 a 0,88]).

Figura 15. Desfecho primário composto



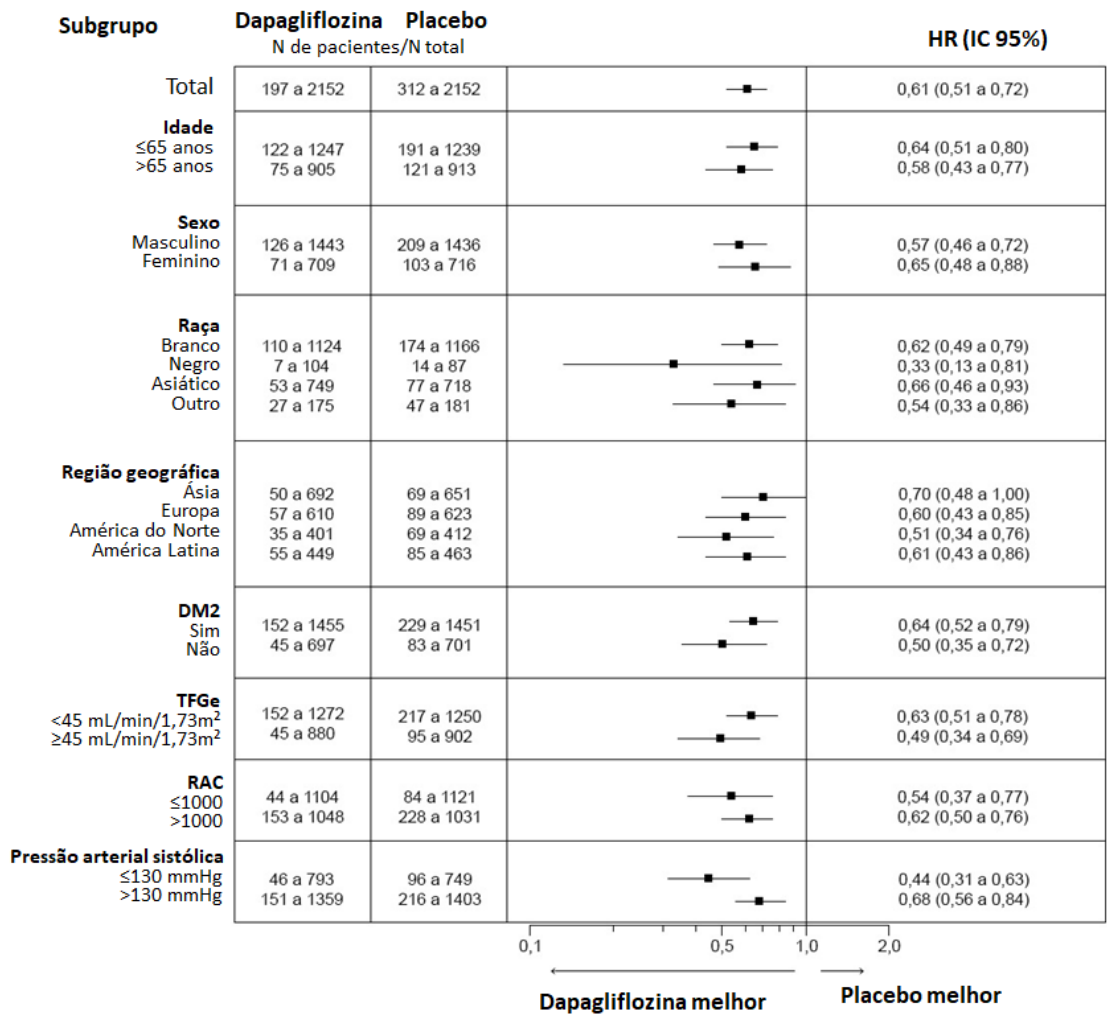
CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Fonte: Heerspink, 2020. (9) Os gráficos foram truncados em 32 meses (ponto em que < 15% pacientes permaneceram em risco). As inserções apresentadas mostram os mesmos dados em um eixo y expandido. IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Na análise de subgrupos, pacientes que receberam dapagliflozina como terapia apresentaram resultados estatisticamente superiores ao grupo placebo, independentemente da causa da DRC (Figura 16).

Figura 16. Desfecho primário composto de acordo com subgrupos.



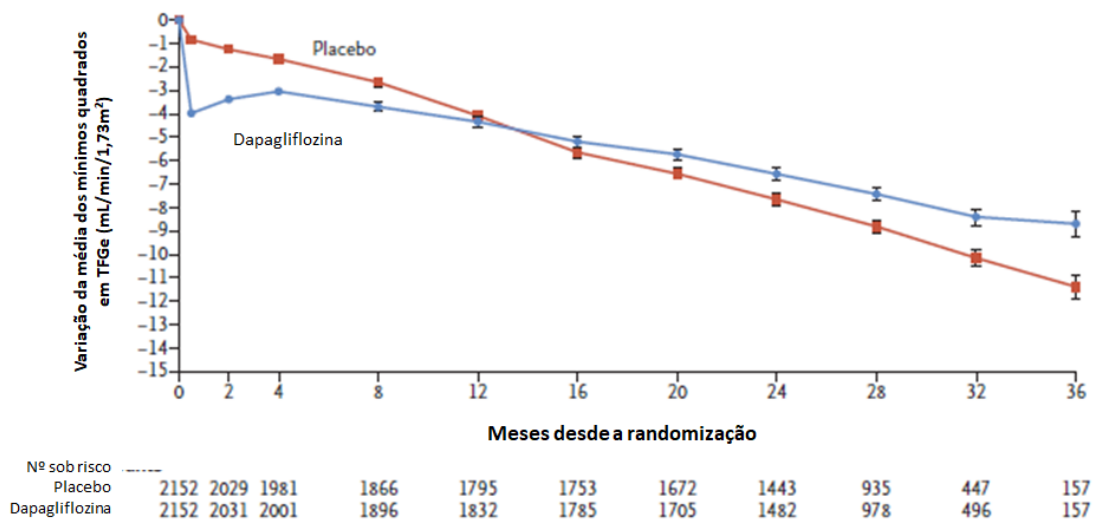
Fonte: Heerspink, 2020. (9) RAC: relação albumina-creatinina; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Na análise do desfecho renal composto, dapagliflozina demonstrou uma redução de 44% nos eventos renais (HR: 0,56 [IC 95%: 0,45 a 0,68]; p-valor < 0,001), favorecendo significativamente o grupo dapagliflozina *versus* placebo. Adicionalmente, para desfecho composto por morte por

causas cardiovasculares ou por hospitalização por insuficiência cardíaca o HR foi de 0,71 (IC 95%: 0,55 a 0,92; p-valor=0,009). Ocorreram 101 óbitos (4,7%) por qualquer causa no grupo dapagliflozina e 146 no grupo placebo (6,8%; HR: 0,69 [IC 95%: 0,53 a 0,88]; p-valor=0,004; Tabela 6).

Adicionalmente, a variação anual da TGF_e foi menor no grupo dapagliflozina (-1,67; erro padrão [EP]: 0,11 mL/minuto/1,73 m²) *versus* placebo (-3,59; EP: 0,11 mL/minuto/1,73 m²), com uma diferença entre grupos de 1,92 mL/minuto/1,73 m²/ano (IC 95%: 1,61 a 2,24) (Figura 17).

Figura 17. Variação a partir do *baseline* da TGF_e.



Fonte: Heerspink, 2020. (9) TGF_e: taxa de filtração glomerular estimada.

Os resultados obtidos dos desfechos de segurança mostraram que as incidências de EAs e de EAs graves foram similares entre os grupos dapagliflozina e placebo, assim como a proporção de pacientes que descontinuaram devido à presença de EAs. Não foram reportados eventos relacionados a cetoacidose diabética no grupo tratado com dapagliflozina *versus* dois eventos no grupo placebo. Adicionalmente, um caso de gangrena de Fournier foi confirmado no grupo placebo (Tabela 6).

Tabela 6. Desfechos primários e secundários.

Desfechos	Dapagliflozina		Placebo		HR (IC 95%)	p-valor
	n/N (%)	Eventos/100 pacientes-ano	n/N (%)	Eventos/100 pacientes-ano		
Desfecho primário						
Desfecho primário composto	197/2152 (9,2)	4,6	312/2152 (14,5)	7,5	0,61 (0,51 a 0,72)	<0,001
Redução da TFG estimada ≥ 50%	112/2152 (5,2)	2,6	201/2152 (9,3)	4,8	0,53 (0,42 a 0,67)	NA
Doença renal em fase terminal	109/2152 (5,1)	2,5	161/2152 (7,5)	3,8	0,64 (0,50 a 0,82)	NA
TFG estimada de < 15/mL/min/1,73 m²	84/2152 (3,9)	1,9	120/2152 (5,6)	2,8	0,67 (0,51 a 0,88)	NA
Diálise crônica	68/2152 (3,2)	1,5	99/2152 (4,6)	2,2	0,66 (0,48 a 0,90)	NA
Transplante renal	3/2152 (0,1)	0,1	8/2152 (0,4)	0,2	—	NA
Morte por causas renais	2/2152 (<0,1)	0,0	6/2152 (0,3)	0,1	—	NA
Morte por causas cardiovasculares	65/2152 (3,0)	1,4	80/2152 (3,7)	1,7	0,81 (0,58 a 1,12)	NA
Desfechos secundários						
Desfecho renal composto por redução da TFG estimada ≥ 50%, doença renal em fase terminal ou morte por causas renais	142/2152 (6,6)	3,3	243/2152 (11,3)	5,8	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)	2,2	138/2152 (6,4)	3,0	0,71 (0,55 a 0,92)	0,009
Morte por qualquer causa	101/2152 (4,7)	2,2	146/2152 (6,8)	3,1	0,69 (0,53 a 0,88)	0,004
Desfechos de segurança						
Descontinuação devido a EAs	118/2149 (5,5)	—	123/2149 (5,7)	—	—	0,79
Qualquer EA grave	633/2149 (29,5)	—	729/2149 (33,9)	—	—	0,002
EAs de interesse						
Amputação	35/2149 (1,6)	—	39/2149 (1,8)	—	—	0,73
Qualquer evento definitivo ou provável de cetoacidose diabética	0/2149	—	2/2149 (<0,1)	—	—	0,50
Fratura	85/2149 (4,0)	—	69/2149 (3,2)	—	—	0,22
EA renal	155/2149 (7,2)	—	188/2149 (8,7)	—	—	0,07
Hipoglicemia maior	14/2149 (0,7)	—	28/2149 (1,3)	—	—	0,04
Depleção do volume	127/2149 (5,9)	—	90/2149 (4,2)	—	—	0,01

Fonte: Heerspink, 2020. (9) EA: evento adverso; TFG: taxa de filtração glomerular; NA: não aplicável; min: minutos.

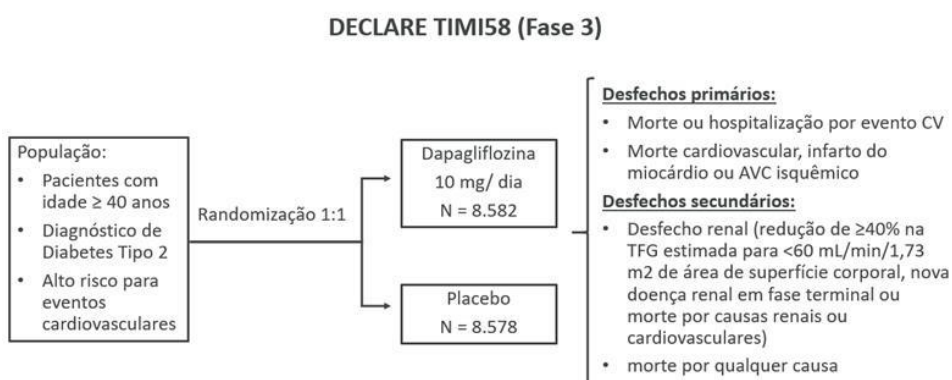
Conclui-se que os resultados obtidos pelo estudo DAPA-CKD mostraram que pacientes com DRC tratados com dapagliflozina obtiveram risco significativamente menor de apresentar desfechos como redução sustentada da TFGe de pelo menos 50%, doença renal em fase terminal ou morte por causa renais ou cardiovasculares que pacientes que receberam placebo, independentemente da presença ou não de DM2. Adicionalmente, pacientes tratados com dapagliflozina apresentaram maior sobrevida e um risco reduzido de morte por causa cardiovascular e de hospitalização por insuficiência cardíaca.

DECLARE TIMI 58 - Subanálises para pacientes com DM2 e DRC

Zelniker *et al.*, 2021 (74) e Monsenzon *et al.*, 2021 (75) avaliaram em análises *post hoc* os benefícios da dapagliflozina nos desfechos cardiovasculares de acordo com a TFGe e/ou RAC em pacientes com DM2 incluídos no estudo DECLARE TIMI 58.

O estudo DECLARE TIMI 58 foi um ECR de fase III duplo-cego multicêntrico, controlado por placebo (Figura 18), com o objetivo de avaliar o uso de dapagliflozina em pacientes com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica. Foram randomizados 17.160 pacientes com DM2 que tinham ou estavam em risco de doença cardiovascular aterosclerótica para receber dapagliflozina (n=8.582) ou placebo (n=8.578). Os desfechos primários de eficácia considerados foram desfecho composto de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. O desfecho primário de segurança foi MACE, definidos como morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC isquêmico. Os resultados de eficácia secundários foram um composto renal (redução de $\geq 40\%$ na TFGe para <60 mL/min/1,73 m² de área de superfície corporal, nova doença renal em fase terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares) e morte por qualquer causa.

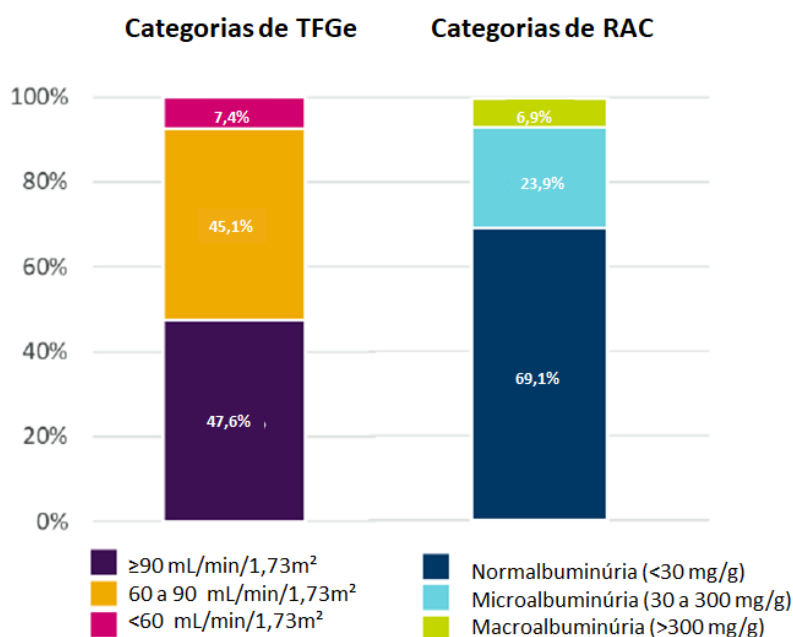
Figura 18. Desenho do estudo DECLARE TIMI 58.



Fonte: Wiviott, 2019. (78)

A figura abaixo detalhada o perfil da população alocada no estudo de acordo com a categoria de função renal e Albuminúria, conforme descrito nas duas análises *post hoc* (74,75).

Figura 19. Perfil da população alocada no estudo DECLARE TIMI 58 de acordo com a categoria de função renal e albuminúria.



Fonte: Elaboração própria. RAC: relação albumina-creatinina; TFG: taxa de filtração glomerular estimada.

Zelniker *et al.*, 2021 (74) avaliaram a eficácia e segurança de dapagliflozina na redução dos eventos cardiovasculares (óbito por causa cardiovascular, internação por insuficiência cardíaca e MACE) em pacientes com DM2 e DRC de acordo com a TFG (<60 *versus* ≥60 mL/min/1,73m²) e RAC (<30 *versus* ≥30mg/g). Ao todo 5.336 pacientes (31,7%) tinham ao menos um marcador de DRC (TFG <60 mL/min/1,73m² ou RAC <30 mg/g), sendo classificados pelo KDIGO como DRC estágio 1 e 548 pacientes (3,3%) tinham ambos os critérios (TFG <60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g) e não tinham marcadores maiores que estágio 2. As características desses pacientes com DM2, sem DRC e com DRC estágio 1 ou 2 são descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Características de *baseline*.

Características	Marcadores de DRC – N (%)			p-valor para tendência
	Nenhum (TFGe ≥60 mL/min/1,73m ² ou RAC <30 mg/g) N=10.958	1 (TFGe <60 mL/min/1,73m ² ou RAC ≥30 mg/g) N=5.5336	2 (TFGe <60 mL/min/1,73m ² ou RAC ≥30 mg/g) N=548	
Idade – média (DP) em anos	63,7 (6,7)	64,1 (7,1)	66,8 (6,9)	<0,001
Sexo feminino	4392 (40,1)	1738 (32,6)	167 (30,5)	<0,001
Raça/etnia (Negro/Afro-americano)	371 (3,4)	189 (3,5)	28 (5,1)	0,12
IMC – média (DP)	31,8 (5,9)	32,3 (6,1)	34,8 (6,1)	<0,001
HbA1c - média (DP) em %	8,2 (1,2)	8,5 (1,3)	8,4 (1,2)	<0,001
Colesterol LDL – média (DP) em mg/dL	87,8 (34,7)	87,3 (36,8)	84,3 (36,7)	0,007
Mediana de duração da DM (amplitude interquartil) em anos	10,0 (6,0 a 15,0)	12,0 (7,0 a 18,0)	15,0 (10,0 a 20,0)	<0,001
Doença aterosclerótica cardiovascular	4123 (37,6)	2396 (44,9)	297 (54,2)	<0,001

Doença cardíaca	cardíaca	3367 (30,7)	1921 (36,0)	252 (46,0)	<0,001
Infarto prévio	isquêmico	611 (5,6)	399 (7,5)	63 (11,5)	<0,001
Doença periférica	arterial	508 (4,6)	423 (7,9)	62 (11,3)	<0,001
Insuficiência prévia	cardíaca	970 (8,9)	615 (11,5)	106 (19,3)	<0,001
Amputação prévia		30 (0,3)	62 (1,2)	11 (2,0)	<0,001
Tabagismo		1548 (14,1)	833 (15,6)	54 (9,9)	0,66
Insulina		3972 (36,2)	2559 (48,0)	343 (62,6)	<0,001
Metformina		9121 (83,2)	4359 (81,7)	347 (63,3)	<0,001
Sulfonilureia		4782 (43,6)	2236 (41,9)	183 (33,4)	<0,001
IECA ou BRA		8782 (80,1)	4425 (82,9)	480 (87,6)	<0,001
Qualquer diurético		4204 (38,4)	2291 (42,9)	342 (62,4)	<0,001
Terapia antiplaquetária		6526 (59,6)	3370 (63,2)	389 (71,0)	<0,001
Estatina		8090 (73,8)	3988 (74,7)	446 (81,4)	0,002
CKD-EPI TFGe – média (DP)	em mL/min/1,73m²	88,1 (12,7)	83,0 (17,7)	50,7 (7,2)	NA
Mediana de RAC (amplitude interquartil em mg/g)		7,9 (4,7 a 13,8)	73,6 (38,7 a 205,8)	118,9 (58,5 a 422,3)	NA
RAC mg/g					
<30		10958 (100)	686 (12,9)	0	NA
30 a 300		0	3648 (68,4)	381 (69,5)	NA
>300		0	1002 (18,8)	167 (30,5)	NA

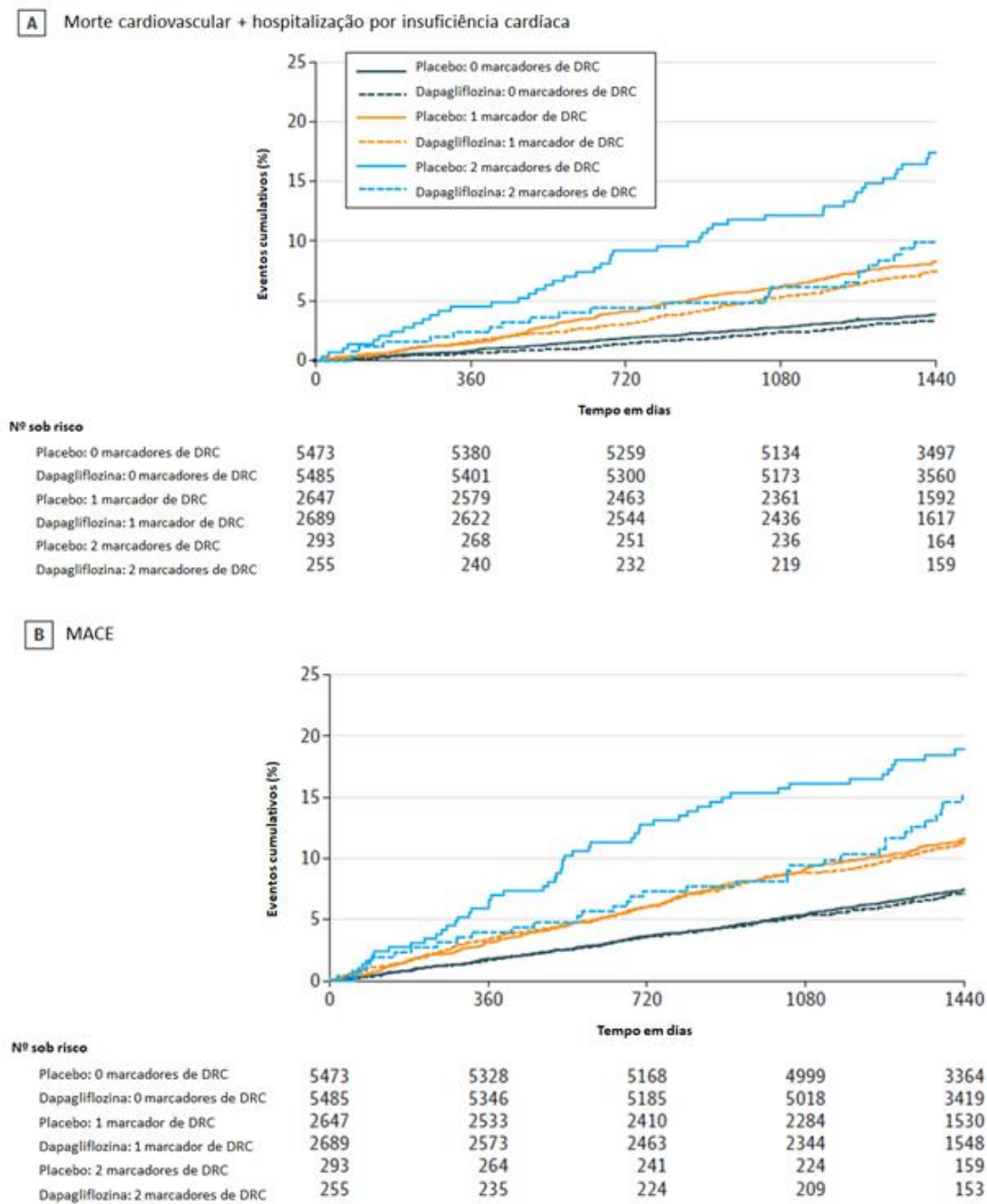
Fonte: Zelniker, 2021. (74) DRC: doença renal crônica; RAC: relação albumina-creatinina; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; DM: diabetes *mellitus*; DP: desvio padrão; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

No grupo placebo, os pacientes com mais marcadores de DRC ($\text{RAC} \geq 30 \text{ mg/g}$ e $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) apresentaram maior risco de para o desfecho de óbito cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca (taxa de incidência Kaplan-Meier em 4 anos: 3,9% para 0 marcadores, 8,3% para 1 marcador e 17,4% para 2 marcadores; Figura 20), demonstrando uma maior gravidade de eventos em pacientes com DRC e de acordo com a gravidade da DRC.

O efeito da dapagliflozina na redução do risco relativo de eventos cardiovasculares e renais foi consistente de acordo a TFG e RAC, com melhor benefício na redução do risco absoluto para pacientes com TFG reduzida e albuminúria. A redução do risco relativo para o desfecho composto de óbito cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca foi consistente entre os subgrupos com DRC ou ausência de DRC (p-valor de interação=0,24), apesar de ser numericamente (42%) melhor para pacientes com TFG reduzida ou albuminúria (HR: 0,87 [IC 95%: 0,72 a 1,06] para pacientes sem DRC; HR: 0,87 [IC 95%: 0,72 a 1,05] para pacientes com 1 marcador de DRC; HR: 0,58 [IC 95%: 0,36 a 0,94] para dois marcadores de DRC; **Figura 20** e Tabela 8). Quando as variáveis TFG e RAC foram avaliadas de forma contínua, novamente não foi observada diferença entre os grupos (p-valor de interação para TFG=0,54 e p-valor de interação para RAC=0,24). Entretanto, a magnitude da diferença de risco absoluto foi significativamente maior para pacientes com mais marcadores da DRC (-0,5% para pacientes sem DRC, -1% para pacientes com 1 marcador e -8,3% para 2 marcadores, p-valor de interação=0,02). Considerando o NNT, esses resultados indicam que 13 pacientes com $\text{RAC} \geq 30 \text{ mg/g}$ e $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ teriam de ser tratados por quatro anos para prevenir um evento de óbito cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca. Um padrão análogo foi observado para o MACE com risco relativo similar na redução entre os grupos (p-valor=0,64 para interação), mas com a diferença de risco absoluto sendo numericamente superior para pacientes com mais marcadores da DRC (-0,3% para pacientes sem marcador de DRC, -0,3% para 1 marcador e -5,3% para 2 marcadores; p-valor=0,31 para interação da diferença do risco absoluto).

A segurança foi similar entre os grupos (**Tabela 9**).

Figura 20. Curvas Kaplan-Meier para os desfechos compostos.



Fonte: Zelniker, 2021. (74) DRC: doença renal crônica; MACE: evento cardiovascular maior.

Tabela 8. Efeito relativo e diferença do risco absoluto entre dapagliflozina e placebo de acordo com os subgrupos.

Subgrupo	Dapagliflozina (N=8.429)		Placebo (N= 8.413)		HR (IC 95%)	p-valor para interação
	Eventos - N	Eventos/ 1,000 pacientes-ano	Eventos - N	Eventos/ 1,000 pacientes-ano		
Morte cardiovascular + hospitalização por insuficiência cardíaca						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	186	8,4	211	9,6	0,87 (0,72 a 1,06)	0,24
TFGe <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g	202	19,2	224	21,9	0,87 (0,72 a 1,05)	
TFGe <60 mL/min/1,73m² e RAC ≥30 mg/g	24	24,8	52	48,8	0,58 (0,36 a 0,94)	
MACE						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	397	18,3	413	19,2	0,95 (0,83 a 1,09)	0,65
TFGe <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g	310	30,3	313	31,3	0,96 (0,82 a 1,12)	
TFGe <60 mL/min/1,73m² e RAC ≥30 mg/g	37	39,4	58	56,2	0,79 (0,52 a 1,19)	
Hospitalização por insuficiência cardíaca						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	85	3,8	116	5,3	0,73 (0,55 a 0,96)	0,62
TFGe <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g	106	10,1	131	12,8	0,77 (0,60 a 1,00)	
TFGe <60 mL/min/1,73m² e RAC ≥30 mg/g	16	16,5	35	33,0	0,58 (0,32 a 1,05)	

Morte cardiovascular + hospitalização por insuficiência cardíaca						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	119	5,3	104	4,6	1,14 (0,88 a 1,48)	0,19
TFGe <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g	116	10,7	116	10,9	0,98 (0,75 a 1,26)	
TFGe <60 mL/min/1,73m² e RAC ≥30 mg/g	10	9,8	22	19,2	0,55 (0,26 a 1,17)	
Mortalidade por qualquer causa						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	270	12,0	243	10,8	1,11 (0,93 a 1,32)	0,04
TFGe <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g	223	20,6	267	25,1	0,82 (0,68 a 0,98)	
TFGe <60 mL/min/1,73m² e RAC ≥30 mg/g	31	30,4	48	41,8	0,75 (0,47 a 1,18)	
Subgrupos	Dapagliflozina (N=8.429)		Placebo (N= 8.413)		Diferença de risco absoluto (IC 95%)	p-valor para interação
	Eventos - N	Eventos/ 1,000 pacientes-ano	Eventos - N	Eventos/ 1,000 pacientes-ano		
Morte cardiovascular + hospitalização por insuficiência cardíaca						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	186	8,4	211	9,6	−0,5 (−1,2 a 0,2)	0,02
TFGe <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g	202	19,2	224	21,9	−1,0 (−2,4 a 0,5)	
TFGe <60 mL/min/1,73m² e RAC ≥30 mg/g	24	24,8	52	48,8	−8,3 (−14,0 a −2,7)	
MACE						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	397	18,3	413	19,2	−0,3 (−1,3 a 0,7)	0,31

TFGe <60 mL/min/1,73m ² ou RAC ≥30 mg/g	310	30,3	313	31,3	-0,3 (-2,0 a 1,4)	
TFGe <60 mL/min/1,73m ² e RAC ≥30 mg/g	37	39,4	58	56,2	-5,3 (-11,6 a 1,0)	
Hospitalização por insuficiência cardíaca						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m ² e RAC <30 mg/g	85	3,8	116	5,3	-0,6 (-1,1 a -0,1)	0,09
TFGe <60 mL/min/1,73m ² ou RAC ≥30 mg/g	106	10,1	131	12,8	-1,0 (-2,1 a 0,1)	
TFGe <60 mL/min/1,73m ² e RAC ≥30 mg/g	16	16,5	35	33,0	-5,7 (-10,4 a -0,9)	
Morte cardiovascular + hospitalização por insuficiência cardíaca						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m ² e RAC <30 mg/g	119	5,3	104	4,6	0,3 (-0,3 a 0,8)	0,14
TFGe <60 mL/min/1,73m ² ou RAC ≥30 mg/g	116	10,7	116	10,9	-0,1 (-1,2 a 1,0)	
TFGe <60 mL/min/1,73m ² e RAC ≥30 mg/g	10	9,8	22	19,2	-3,6 (-7,4 a 0,3)	
Mortalidade por qualquer causa						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m ² e RAC <30 mg/g	270	12,0	243	10,8	0,5 (-0,3 a 1,3)	0,01
TFGe <60 mL/min/1,73m ² ou RAC ≥30 mg/g	223	20,6	267	25,1	-1,8 (-3,3 a -0,2)	
TFGe <60 mL/min/1,73m ² e RAC ≥30 mg/g	31	30,4	48	41,8	-4,2 (-10,1 a 1,6)	

Fonte: Zelniker, 2021. (74) DRC: doença renal crônica; MACE: evento cardiovascular maior; RAC: relação albumina-creatinina; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Tabela 9. Desfechos de segurança por subgrupo.

	Dapagliflozina (N=8,429)		Placebo (N= 8,413)		p-valor	p-valor para interação
	Eventos - N	Eventos/ 1,000 pacientes-ano	Eventos - N	Eventos/ 1,000 pacientes-ano		
Amputação						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	54	2,4	43	2,0	0,27	0,53
TFGe <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g	59	5,6	62	6,0	0,67	
TFGe <60 mL/min/1,73m² e RAC ≥30 mg/g	6	6,2	6	5,4	0,79	
Cetoacidose diabética						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	21	1,1	6	0,3	0,009	0,36
TFGe <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g	6	0,6	5	0,6	0,83	
TFGe <60 mL/min/1,73m² e RAC ≥30 mg/g	0	0	1	1,1	NA	
Fratura						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	274	12,7	262	12,1	0,65	0,98
TFGe <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g	159	15,5	153	15,1	0,88	

TFGe <60 mL/min/1,73m² e RAC ≥30 mg/g	15	15,9	18	16,7	0,98	
Evento hipoglicêmia maior						
TFGe ≥60 mL/min/1,73m² e RAC <30 mg/g	30	1,5	36	1,9	0,40	0,59
TFGe <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g	21	2,2	35	3,9	0,04	
TFGe <60 mL/min/1,73m² e RAC ≥30 mg/g	4	5,0	8	9,0	0,36	

Fonte: Zelniker, 2021. (74); RAC: relação albumina-creatinina; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; NA: não se aplica.

Complementando os resultados encontrados por Zelniker *et al.*, 2021 (74), Monsenzon *et al.*, 2021 (75) avaliaram o benefício de dapagliflozina de acordo com os níveis de RAC nos resultados do desfecho composto cardiorrenal (redução da TFG $\geq 40\%$ para TFG < 60 mL/min/1,73 m², necessidade de diálise e óbito cardiovascular) e nos resultados do desfecho renal, que incluiu todos os desfechos citados anteriormente, exceto óbito cardiovascular. Os níveis de RAC foram avaliados de forma contínua e categórica (≤ 15 , >15 a <30 , ≥ 30 a ≤ 300 , e >300 mg/g). Dos 17.160 pacientes incluídos no DECLARE, 16.843 tinham informação no *baseline* de RAC.

Os resultados no grupo placebo mostraram um risco aumentado para os desfechos renais e cardiorrenais de acordo com o aumento da RAC, mesmo em pacientes com níveis considerados como normais. As taxas de eventos cardiorrenais no grupo placebo em pacientes com $RAC \leq 15$ mg/g *versus* aqueles com $RAC > 15$ a < 30 mg/g foi 3,1% e 4,9% (p-valor $< 0,0001$), já para os desfechos renais os valores foram 1,3% *versus* 2,4% (p-valor $< 0,0001$), respectivamente.

O grupo com dapagliflozina apresentou uma redução do desfecho renal para todos os subgrupos ≥ 30 mg/g (p-valor $< 0,0125$; p-valor de interação = 0,0327), enquanto o desfecho renal foi reduzido com dapagliflozina *versus* placebo para todas as categorias de RAC (p-valor $< 0,05$; p de interação = 0,480) (**Tabela 10**). Corroborando com o resultado de Zelniker *et al.*, 2021 (74), os resultados encontrados por Monsenzon *et al.*, 2021 (75), também identificaram um efeito positivo na redução dos desfechos cardiorrenais entre as categorias de RAC.

Tabela 10. Desfechos cardiorrenal e renal 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 cardiorrenal 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: Monsenzon,2021. (75) RAC: relação albumina-creatinina; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Os dados do estudo DECLARE TIMI 58 reforçam o benefício da redução do desfecho renal composto em pacientes com DM2 e DRC, independentemente do estágio da DRC.

DAPA HF - Subanálises para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e DRC

Jhund *et al.*, 2021 (76), avaliaram em uma análise *post hoc* o benefício de dapagliflozina no desfecho de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca de acordo com a TFG como variável categórica (<60 e ≥60 ml/min/1,73m²) e também como variável contínua. Desfechos cardiovasculares secundários e desfecho renal composto pré-especificado (≥ 50% de perda da função renal, necessidade de diálise ou óbito renal).

O estudo DAPA HF foi um ECR, duplo cego, de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção, independente da presença ou ausência de DM2. Este estudo comparou o uso de dapagliflozina + terapia padrão *versus* o uso de terapia de padrão + placebo. Foram incluídos pacientes adultos (≥18 anos), com fração da ejeção ≤ 40%, e estágio II-IV da classificação NYHA. Ainda, estes pacientes necessitaram ter níveis plasmáticos de NT pró-BNP de pelo menos 600 pg/mL (ou ≥ 400 pg/mL, caso hospitalizados por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses). Indivíduos com fibrilação atrial ou *flutter* atrial em ecocardiografia no *baseline* deveriam ter tal valor plasmático de pelo menos 900 pg/mL, independente de histórico de hospitalização por insuficiência cardíaca. Foram excluídos do estudo pacientes com tratamento recente ou EAs inaceitáveis em uso de iSGLT2, com diabetes *mellitus* tipo 1, sintomas de hipotensão ou pressão sistólica menor que 95 mm Hg, e com taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/minuto/1,73 m² de superfície corporal.

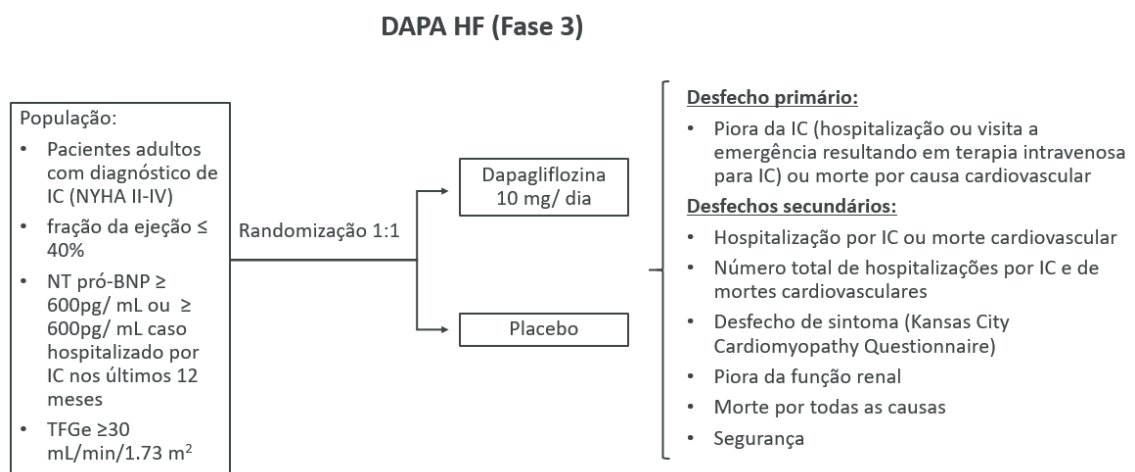
Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem dapagliflozina por via oral em dose de 10 mg uma vez ao dia ou placebo. A randomização foi estratificada pelo diagnóstico de DM2 na inclusão. Os pacientes foram avaliados em intervalos de 14 e 60 dias após a randomização e depois em visitas a cada quatro meses.

O desfecho primário foi um desfecho composto de piora da insuficiência cardíaca ou morte por causa cardiovascular. O episódio de piora da insuficiência cardíaca incluiu tanto a hospitalização ou visita a emergência resultando em terapia intravenosa para insuficiência cardíaca. Os desfechos secundários foram: desfecho composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular, número total de hospitalizações por insuficiência cardíaca (inclusive

admissões repetidas) e de mortes cardiovasculares, variação a partir do *baseline* até o mês oito no escore total de sintoma *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), desfecho composto de piora da função renal, morte por todas as causas e segurança (Figura 21).

Foram randomizados 4.744 pacientes, 2.373 no grupo dapagliflozina e 2.371 no grupo placebo. As características de *baseline* foram similares entre os grupos. Na última avaliação, 98,1% dos pacientes ainda estavam em uso de dapagliflozina e 98,2% ainda estavam em uso de placebo.

Figura 21: Desenho de estudo DAPA HF



O resultado da análise *post hoc* para pacientes com DRC demonstrou que a eficácia de dapagliflozina em evitar morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca não variou de acordo com os grupos de TFG (<60 e $\geq 60\text{ mL/min/1,73/ m}^2$) (p-valor de interação=0,54). Da mesma forma, a eficácia de dapagliflozina em prevenir óbito cardiovascular, internação por insuficiência cardíaca, visita à emergência por insuficiência cardíaca e morte por todas as causas também não diferiu de acordo com o a TFG (**Tabela 11**). Resultado similar foi encontrado quando a TFG foi avaliada como variável contínua (**Figura 22**).

Tabela 11. Desfechos de eficácia por subgrupo.

Desfechos	TFGe <60 mL/min/1,73m²		TFGe ≥60 mL/min/1,73m²		p-valor para interação
	Placebo (n=964)	Dapagliflozina (n=962)	Placebo (n=1406)	Dapagliflozina (n=1410)	
Morte cardiovascular ou hospitalização/ visita à emergência por insuficiência cardíaca					

N (%)	254 (26,4)	191 (19,9)	248 (17,6)	195 (13,9)	0,54
Taxa por 100 pacientes-ano (IC 95%)	20,0 (17,7 a 22,6)	14,5 (12,6 a 16,7)	13,0 (11,5 a 14,7)	9,9 (8,6 a 11,4)	
HR (IC 95%)	0,72 (0,59 a 0,86)		0,76 (0,63 a 0,92)		

Morte cardiovascular

N (%)	134 (13,9)	119 (12,4)	139 (9,9)	108 (7,7)	0,44
Taxa por 100 pacientes-ano (IC 95%)	9,7 (8,2 a 11,5)	8,6 (7,2 a 10,3)	6,9 (5,8 a 8,1)	5,3 (4,4 a 6,3)	
HR (IC 95%)	0,88 (0,69 a 1,13)		0,76 (0,59 a 0,98)		

Hospitalização/visita à emergência por insuficiência cardíaca

N (%)	173 (18,0)	120 (12,5)	153 (10,9)	117 (8,3)	0,39
Taxa por 100 pacientes-ano (IC 95%)	13,7 (11,8 a 15,9)	9,1 (7,6 a 10,9)	8,0 (6,8 a 9,4)	5,9 (5,0 a 7,1)	
HR (IC 95%)	0,66 (0,52 a 0,83)		0,75 (0,59 a 0,95)		

Hospitalização total (recorrente) por insuficiência cardíaca/ morte cardiovascular

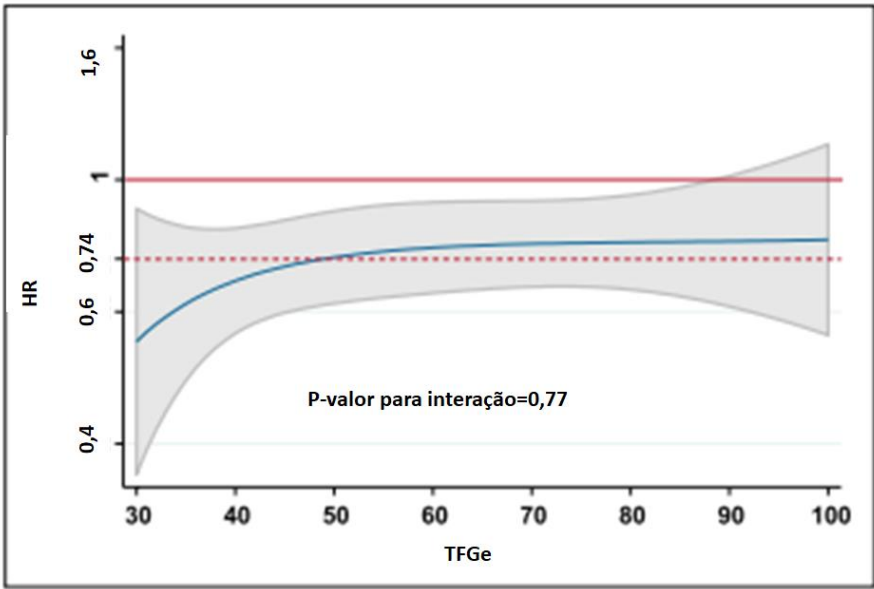
N (%)	374	301	368	266	0,50
Taxa por 100 pacientes-ano (IC 95%)	26,8 (19,2 a 24,1)	21,5 (19,2 a 24,1)	18,0 (16,3 a 20,0)	12,8 (11,4 a 14,4)	
HR (IC 95%)	0,79 (0,64 a 0,97)		0,71 (0,58 a 0,93)		

Mortalidade por todas as causas

N (%)	168 (17,4)	143 (14,9)	161 (11,5)	133 (9,4)	0,80
Taxa por 100 pacientes-ano (IC 95%)	12,2 (10,5 a 14,2)	10,3 (8,8 a 12,2)	7,9 (6,8 a 9,3)	6,5 (5,5 a 7,7)	
HR (IC 95%)	0,85 (0,68 a 1,07)		0,81 (0,64 a 1,02)		

Fonte: Jhund, 2021. (76) TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Figura 22. Efeito de dapagliflozina no desfecho primário de acordo com TFGe no *baseline*.



Fonte: Jhund, 2021. (76) TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HR: *hazard ratio*. A linha azul representa o HR contínuo, e a área cinza o IC 95% com o HR total para o efeito da dapagliflozina sinalizado pela linha vermelha.

Quanto ao desfecho renal composto, não houve diferença do benefício de dapagliflozina *versus* placebo (Tabela 12). Entretanto, poucos eventos foram reportados nesta população.

Tabela 12. Desfecho renal composto por subgrupo.

Desfecho	TFGe<60 mL/min/1,73m ²		TFGe≥60 mL/min/1,73m ²		p-valor para interação
	Placebo (n=964)	Dapagliflozina (n=962)	Placebo (n=1406)	Dapagliflozina (n=1410)	
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. (76) TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na **Tabela 13**. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no **Anexo 7**.

Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Estudo DAPA-CKD	
Desfecho composto de redução de pelo menos 50% da TFG, progressão para doença renal em fase terminal, morte por causas renais ou cardiovasculares	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho renal composto de redução sustentada de pelo menos 50% da TFG, doença renal em fase terminal e morte por causa cardiovascular	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho cardiovascular composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por qualquer causa	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Morte por qualquer causa	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Estudo DECLARE	
MACE	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Morte por qualquer causa	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho renal composto de redução sustentada de pelo menos 40% da TFG, nova doença renal em fase terminal e morte por causa renal ou cardiovascular	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
DAPA-HF	
Hospitalização por insuficiência ou morte cardiovascular	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Hospitalização por insuficiência	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho renal de redução sustentada de pelo menos 50% da TFG, doença renal em fase terminal ou morte por causa renal	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Morte por qualquer causa

() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

TFG: taxa de filtração glomerular; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores

5.5.3 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 14. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Heerspink, 2020 (9)- DAPA CKD	Zelniket, 2021 (74)- DECLARE TIMI 58	Mosenzon, 2021 (75) - DECLARE TIMI 58	Jhund, 2021 (76)- DAPA HF
País onde estudo foi realizado	Argentina, Brasil, Canadá, China, Dinamarca, Alemanha, Hungria, Índia, Japão, Coreia do Sul, México, Peru, Filipinas, Polônia, Federação Russa, Espanha, Suécia, Ucrânia, Reino Unido, Estados Unidos e Vietnã.	Argentina, Austrália, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, China, Rep Tcheca, França, Hong Kong, Hungria, Índia, Israel, Itália, Japão, México, Holanda, Filipinas, Polónia, Coreia do Sul, Romenia, Rússia, Eslováquia, África do Sul, Suécia, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia, UK, USA, Vietnam	Argentina, Austrália, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, China, Rep Tcheca, França, Hong Kong, Hungria, Índia, Israel, Itália, Japão, México, Holanda, Filipinas, Polónia, Coreia do Sul, Romenia, Rússia, Eslováquia, África do Sul, Suécia, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia, UK, USA, Vietnam	Estados Unidos, Argentina, Brasil, Bulgária, Canadá, China, República Checa, Dinamarca, Alemanha, Índia, Japão, Polónia, Rússia, Eslováquia, Suécia, Taiwan, Reino Unido e Vietnam
Desenho	ECR de fase III duplo cego, controlado por placebo e multicêntrico.	Análise <i>post hoc</i> do ECR, duplo cego, de fase III.	Análise <i>post hoc</i> do ECR, duplo cego, de fase III.	Análise <i>post hoc</i> do ECR, duplo cego, de fase III.
População	Pacientes adultos com ou sem DM2 e que apresentaram TFG de 25 a 75 mL/minuto/1,73m ² de área de superfície corporal e RAC ≥ 200 a ≤ 5000mg/g (mediana de 2,4 anos de estudo)	Pacientes adultos com DM2 e DRC	Pacientes adultos com DM2 e DRC	Pacientes adultos com IC e fração de ejeção reduzida com DRC
Intervenção e comparadores	Dapagliflozina + terapia padrão <i>versus</i> placebo + terapia padrão	Dapagliflozina <i>versus</i> placebo	Dapagliflozina <i>versus</i> placebo	Dapagliflozina <i>versus</i> placebo

Desfechos principais	Desfecho primário: desfecho primário composto	Morte cardiovascular + hospitalização por insuficiência cardíaca; MACE; hospitalização por insuficiência cardíaca; Hospitalização total (recorrente) por insuficiência cardíaca/ morte cardiovascular; segurança.	Desfecho cardiorrenal composto; desfecho renal composto	Morte cardiovascular ou hospitalização/ visita à emergência por insuficiência cardíaca; morte cardiovascular; hospitalização/ visita à emergência por insuficiência cardíaca; hospitalização total (recorrente) por insuficiência cardíaca/ morte cardiovascular; Hospitalização total (recorrente) por insuficiência cardíaca/ morte cardiovascular; mortalidade por todas as causas; desfecho renal composto
	Desfechos secundários: desfecho renal composto, desfecho cardiovascular composto, morte por qualquer causa e segurança.			

Resultados	<u>Proporção de pacientes que apresentaram o desfecho</u>	<u>Morte cardiovascular + hospitalização por insuficiência cardíaca – HR (IC 95%)</u>	<u>Desfecho cardiorenal composto – HR (IC 95%)</u>	<u>Morte cardiovascular ou hospitalização/ visita à emergência por insuficiência cardíaca – HR (IC 95%)</u>
	<u>Desfecho primário composto</u>			
	• Dapagliflozina: 9,2% • Placebo: 14,5% • HR (IC 95%): 0,61 (0,51 a 0,72); p-valor < 0,001	• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m² ou RAC <30 mg/g: 0,87 (0,72 a 1,06) • TFG_e <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g: 0,87 (0,72 a 1,05) • TFG_e <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g: 0,58 (0,36 a 0,94)	• RAC ≤ 15 mg/g: 0,84 (0,66 a 1,07); p-valor=0,1543 • RAC 15 a 30 mg/g: 1,01 (0,72 a 1,41); p-valor=0,9539 • RAC 30 a 300 mg/g: 0,73 (0,57 a 0,94); p-valor=0,0125 • RAC > 300 mg/g: 0,52 (0,38 a 0,72); p-valor<0,0001	• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,72 (0,59 a 0,86) • TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,76 (0,63 a 0,92)
	<u>Desfecho renal composto</u>	<u>MACE – HR (IC 95%)</u>		<u>Morte cardiovascular – HR (IC 95%)</u>
	• Dapagliflozina: 6,6% • Placebo: 11,3% • HR (IC 95%): 0,56 (0,45 a 0,68); p-valor < 0,001	• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m² ou RAC <30 mg/g: 0,95 (0,83 a 1,09) • TFG_e <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g: 0,96 (0,82 a 1,12) • TFG_e <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g: 0,79 (0,52 a 1,19)		• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,88 (0,69 a 1,13) • TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,76 (0,59 a 0,98)
	<u>Desfecho cardiovascular composto</u>	<u>Hospitalização por insuficiência cardíaca – HR (IC 95%)</u>	<u>Desfecho cardiorenal composto – HR (IC 95%)</u>	<u>Hospitalização/ visita à emergência por insuficiência cardíaca – HR (IC 95%)</u>
	• Dapagliflozina: 4,6% • Placebo: 6,4% • HR (IC 95%): 0,71 (0,55 a 0,92); p-valor = 0,009	• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m² ou RAC <30 mg/g: 0,73 (0,55 a 0,96) • TFG_e <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g: 0,77 (0,60 a 1,00) • TFG_e <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g: 0,58 (0,32 a 1,05)	• RAC ≤ 15 mg/g: 0,54 (0,35 a 0,83); p-valor=0,0048 • RAC 15 a 30 mg/g: 0,50 (0,28 a 0,89); p-valor=0,0190 • RAC 30 a 300 mg/g: 0,59 (0,39 a 0,87); p-valor=0,0082 • RAC > 300 mg/g: 0,38 (0,25 a 0,58); p-valor<0,0001	• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,66 (0,52 a 0,83) • TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,75 (0,59 a 0,95)
	<u>Morte por todas as causas</u>	<u>Morte cardiovascular + hospitalização por insuficiência cardíaca – HR (IC 95%)</u>		<u>Hospitalização total (recorrente) por insuficiência cardíaca/ morte cardiovascular – HR (IC 95%)</u>
	• Dapagliflozina: 4,7% • Placebo: 6,8% • HR (IC 95%): 0,69 (0,53 a 0,88); p-valor = 0,004	• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m² ou RAC <30		• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,79 (0,64 a 0,97) • TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,71 (0,58 a 0,93)

Segurança

- Descontinuação devido a EAs – dapagliflozina: 5,5%; placebo: 5,7%
- Qualquer EA grave – dapagliflozina: 29,5%; placebo: 33,9%

EAs de interesse mais frequentes: EA renal (dapagliflozina: 7,2%; placebo: 8,7%); depleção do volume (dapagliflozina: 5,9%; placebo: 4,2%); fratura (dapagliflozina: 4,0%; placebo: 3,2%);

mg/g: 1,14 (0,88 a 1,48)

• TFG_e <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g: 0,98 (0,75 a 1,26)

• TFG_e <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g: 0,55 (0,26 a 1,17)

Mortalidade por qualquer causa – HR (IC 95%)

• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m² ou RAC <30 mg/g: 1,11 (0,93 a 1,32)

• TFG_e <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g: 0,82 (0,68 a 0,98)

• TFG_e <60 mL/min/1,73m² ou RAC ≥30 mg/g: 0,75 (0,47 a 1,18)

Mortalidade por todas as causas – HR (IC 95%)

• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,85 (0,68 a 1,07)

• TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,81 (0,64 a 1,02)

Desfecho renal composto – HR (IC 95%)

TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,95 (0,50 a 1,82)

TFG_e ≥60 mL/min/1,73m²: 0,49 (0,23 a 1,06)

Limitações	O estudo necessitou ser interrompido pelo comitê independente, podendo ter interferido poder de mensuração de alguns desfechos secundários.	ECR não foi desenhado para avaliação de pacientes com DRC (análise <i>post hoc</i>).	ECR não foi desenhado para avaliação de pacientes com DRC (análise <i>post hoc</i>).
	ECR não foi desenhado para avaliação de pacientes com DRC (análise <i>post hoc</i>).	ECR não foi desenhado para avaliação de pacientes com DRC (análise <i>post hoc</i>).	ECR não foi desenhado para avaliação de pacientes com DRC (análise <i>post hoc</i>).

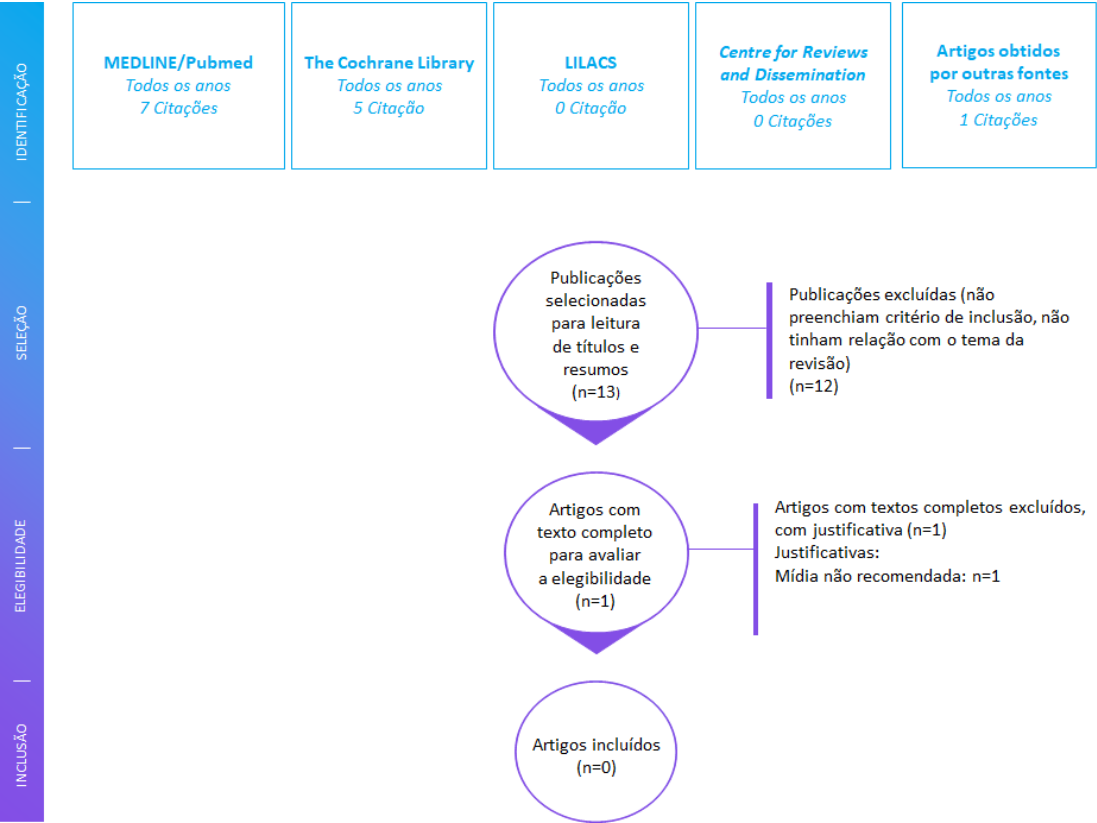
Fonte: Elaboração própria. DRC: doença renal crônica; ECR: ensaio clínico randomizado; TFG_e: taxa de filtração glomerular estimada; RAC: relação albumina-creatinina; EA: evento adverso; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

5.6 Resultados da busca realizada (estudos econômicos)

Após a realização da estratégia de busca sem comparador nas bases de dados, 13 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram um artigo para avaliação na íntegra, entretanto, por se tratar de um resumo não foi considerado elegível (Figura 23).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.

Figura 23. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.



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

5.7 Outras evidências científicas

McEwan, 2021

McEwan *et al.*, 2021 (80), conduziram uma avaliação dos custos médicos diretos com o objetivo de estimar a compensação dos custos de redução da incidência de eventos clínicos associados ao uso de dapagliflozina sob a perspectiva dos Estados Unidos.

Foram utilizadas as taxas de eventos do estudo DAPA-CKD para prever a incidência dos componentes dos desfechos primários e secundários em um horizonte temporal de um ano. As compensações de custos publicados na literatura. Os resultados foram estimados em uma população de um milhão de pessoas, com estimativa de 5,15% de pacientes elegíveis ao tratamento, ou seja, 51.500 pacientes tratados.

Assim, em um ano de horizonte, com 1.321 ocorrências de redução $\geq 50\%$ da TFGe foram estimadas na população tratada com dapagliflozina frente a 2.414 no grupo placebo, o que indica uma diferença 1.091, com NNT de 47. De forma similar, ocorreram 648 eventos de diálise foram evitados dentre os pacientes que receberam dapagliflozina (1.271 frente a 1.271 no grupo placebo), com NNT de 79. Ainda, também foram evitadas 407 hospitalizações por insuficiência cardíaca no grupo dapagliflozina (410 *versus* 817 eventos no grupo placebo), com NNT de 127; e 451 eventos de óbitos (dapagliflozina: 1.120; placebo: 1.51=71; NNT: 114).

A melhora nos desfechos clínicos refletiu em uma compensação de 99,1 milhões de USD em termos de custos com cuidados médicos na população do estudo DAPA-CKD, e de 122,6 milhões de USD e de 121,8 milhões de USD em pacientes com ≥ 65 anos e com < 65 anos, respectivamente.

Assim, conclui-se que a dapagliflozina reduz substancialmente a utilização de recursos em saúde associados a progressão da doença.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar a incorporação de Forxiga® (dapagliflozina) para o tratamento de pacientes adultos com DRC, em combinação ao tratamento padrão atualmente disponível no SUS.

6.2 População alvo

A população alvo avaliada foi de pacientes adultos com DRC em uso de terapia padrão.

6.3 Horizonte de Tempo

Para a presente análise consideramos um horizonte de tempo suficientemente longo para acompanhar os pacientes até sua morte. Com isso, denominamos o horizonte de tempo como *Lifetime*.

6.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo custos de consultas médicas, materiais e procedimentos.

6.5 Comparadores

Foi considerado como comparador da análise principal placebo + padrão de tratamento atualmente disponível no SUS. Como terapia padrão entende-se como o tratamento com IECA ou BRA na dose máxima tolerada e tratamento das comorbidades e complicações da DRC. Caso, o paciente não tolere IECA ou BRA a terapia padrão no manejo da DRC é considerada como o manejo de comorbidades e complicações da DRC.

6.6 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (81)

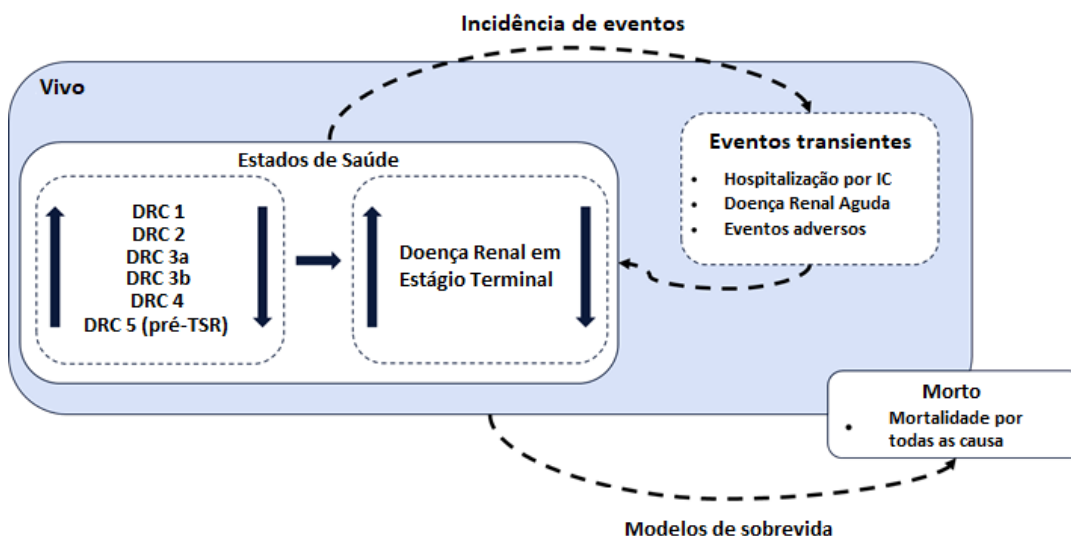
6.7 Modelo econômico

6.7.1 Estrutura

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-utilidade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde, traduzidos em qualidade de vida, envolvidos no manejo da DRC.

O modelo utilizado é um modelo de Markov (**Figura 24**). A progressão da doença é modelada por meio de transições entre estados de saúde distintos, caracterizados pelo estágio da DRC (definida por valores laboratoriais de TFG_e) e TRS com decréscimos de utilidade e desfechos. Além disso, o modelo captura a incidência de IC por meio de equações de estimativa generalizada (EEG) e taxas de eventos adversos por meio de uma incidência média calculada. Os estados de saúde que descrevem esses eventos são considerados transitórios, ou seja, os pacientes permanecem no estado de saúde por um ciclo, onde incorrem custos específicos do estado de saúde e decréscimos de utilidade. A mortalidade do paciente é modelada por meio da aplicação de equações paramétricas de sobrevivência que descrevem a mortalidade por todas as causas e não é estratificada por causa de morte.

Figura 24. Desenho do modelo.



DRC: Doença renal crônica; TSR: Terapia renal substitutiva; IC: Insuficiência cardíaca.

Os pacientes também têm uma probabilidade por ciclo de descontinuar o tratamento com dapagliflozina devido à tolerabilidade ou outros motivos. Os pacientes que descontinuam o tratamento com dapagliflozina apresentam as mesmas taxas de eventos que os pacientes que recebem o padrão de tratamento e continuam a incorrer em custos associados apenas ao padrão de tratamento. Presume-se que os pacientes continuem o tratamento na TSR.

6.7.2 Nota sobre a definição do estágio da DRC no modelo

A estrutura do modelo inclui a possibilidade de transições para estágios superiores (piora) e inferiores (melhorando) a DRC. Deve-se notar que esses “estágios de DRC” são usados como um rótulo para categorizar as bandas de TFGe e não correspondem às definições clínicas de estágio de DRC. Os dados dos estudos que são utilizados no modelo (DAPA-CKD, DECLARE TIMI 58) não incluem diagnósticos clínicos ou visitas mensais que avaliam o estágio da DRC e diagnósticos que envolveriam mais de uma única medição de TFGe. Em vez disso, a partir dos valores laboratoriais, a TFGe para cada paciente é calculada e atribuída a uma categoria de estágio de DRC. Flutuações mensais na TFGe são possíveis e essas mudanças são vistas no modelo como transições entre estágios de CKD ou bandas de TFGe.

Em uma escala de tempo mais longa, tais mudanças foram observadas na prática clínica. (82) Foi realizado um estudo prospectivo (recrutamento 2008 - 2010) com 5 anos de

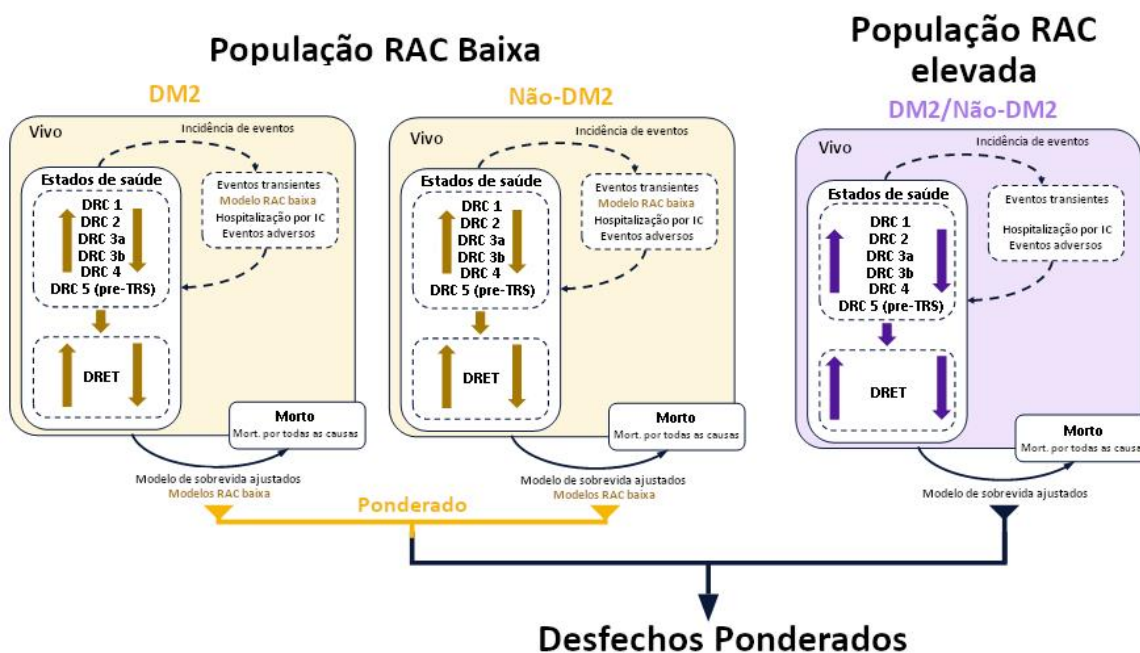
acompanhamento de pacientes adultos na Inglaterra (N=1.822) com DRC estágio 3 (mínimo de leituras confirmadas de TFGe 30 60 ml/min/1,73m²) no valor de base. Os resultados dos pacientes, incluindo a evolução da doença, mortalidade e dados da RAC urinária para classificação nas categorias da KDIGO foram capturados. Entre os pacientes com seguimento completo, observou-se evidência de remissão clínica. Os autores definiram a remissão como uma medida subsequente de TFGe > 60 ml/min/1,73m² (ou seja, DRC estágio 2 ou superior) em qualquer consulta de estudo em um paciente que já havia preenchido os critérios diagnósticos KDIGO para DRC. (82)

6.7.3 Estratificação por Albuminúria

De acordo com o limite do problema de decisão, os resultados são considerados separadamente para pacientes com RAC elevado (≥ 200 mg/g) e aqueles com RAC baixo (< 200 mg/g) e os resultados são agrupados para gerar estimativas para a ampla população de DRC. Essa estratificação é importante para a avaliação do impacto da DM2, uma vez que os dados que informam o grupo RAC baixo são compostos apenas por pacientes com DM2. Para o grupo de RAC elevado, essa população se assemelha mais à população do estudo DAPA-CKD e os resultados para esse grupo podem ser modelados sem consideração especial para lidar com o status de DM2. Os resultados para o grupo de RAC baixo são, portanto, calculados separadamente para permitir diferentes métodos na estimativa dos efeitos da DM2.

Os riscos de eventos e de sobrevivência diferem na população de baixa RAC (em comparação com RAC elevado) e, portanto, são determinados novos cálculos de risco aplicáveis a este grupo. Para maximizar o uso dos dados disponíveis, a população de baixa RAC é avaliada de acordo com a suposição de que todos os pacientes têm DM2 (como nos dados DECLARE). Para a população sem DM2, os fatores de ajuste para estimar os resultados em pacientes sem DM2 em relação àqueles com DM2 são aplicados a uma corrida subsequente da população de baixa RAC. Esses resultados então, são combinados por meio da média ponderada da porcentagem de entrada de pacientes com DM2 e o resultado atribuído à estimativa geral de baixa RAC. Finalmente, os resultados econômicos de saúde (anos de vida, QALYs, custos) são combinados por meio de outra média ponderada de acordo com a proporção de entrada de pacientes com RAC baixa *versus* RAC elevada para produzir um resultado geral final (**Figura 25**).

Figura 25. Esquema de modelagem para estimar os resultados em uma ampla população de DRC.



RAC: Razão albumina-creatinina; DM2: Diabetes *mellitus* tipo 2; DRC: Doença renal crônica; TRS: Terapia renal substitutiva; IC: Insuficiência cardíaca.

Nenhum estudo clínico avaliou toda a população com DRC e, por isso, os dados clínicos de dapagliflozina vs placebo, bem como alguns dados demográficos da população precisaram ser oriundos dos estudos DAPA CKD e DECLARE TIMI 58. Por isso, algumas premissas e modelagens precisaram ser feitas e estão detalhadas no anexo 11.

6.8 Premissas do modelo

O presente modelo para a população ampla com DRC foi desenvolvido para abordar lacunas de dados em pacientes com DRC. Como tal, premissas são necessárias e são descritas abaixo.

6.8.1 Dados de DAPA-CKD e DECLARE TIMI 58 são compatíveis para análise

Os dois estudos foram estabelecidos com desfechos primários divergentes; O DAPA-CKD concentrou-se em desfechos renais relevantes, enquanto o DECLARE TIMI 58 concentrou-se em desfechos cardiovasculares. Os ensaios também consistiram em diferentes critérios de inclusão e exclusão e sobreposição mínima foi observada nos pacientes inscritos. Para abordar estas

diferenças, a população DECLARE TIMI 58 para a presente análise está limitada a doentes com DRC (Anexo 11). Supõe-se que este subconjunto do DECLARE TIMI 58 valida o uso de dados dos dois ensaios na mesma análise por meio da combinação dos dados em um único conjunto de dados.

6.8.2 Resultados em pacientes com RAC elevado são estimáveis usando os dados do estudo DAPA-CKD

Os critérios de inclusão do estudo DAPA-CKD estipularam que os pacientes seriam incluídos apenas com medição de RAC acima de 200 mg/g. O estudo DECLARE TIMI 58 permitiu pacientes de qualquer nível de RAC, e a análise revelou que a maioria era de RAC baixo. Supõe-se, portanto, que, na presente abordagem de modelagem, os resultados podem ser combinados linearmente da população de RAC elevada com aqueles de uma população de RAC baixa, cujos resultados são determinados por meio de uma metodologia diferente devido à ausência de uma subpopulação com DM2 versus sem DM2.

6.8.3 Status de DM2 versus não-DM2 nos resultados é estimável a partir dos dados do estudo DAPA-CKD

Os dados do estudo DAPA-CKD relatam resultados para pacientes com e sem DM2 em vários estágios estimados de DRC/TFGe. Como o estudo DAPA-CKD compreendeu principalmente pacientes com RAC elevada, seus dados podem ser usados diretamente para modelar resultados para pacientes com RAC elevada com ou sem DM2. Essas estimativas são consideradas aplicáveis a todos os pacientes modelados com RAC elevada, incluindo aqueles do estudo DECLARE TIMI 58.

Para pacientes na categoria de RAC baixa, uma abordagem diferente é usada. As taxas de eventos podem ser estimadas a partir dos dados DAPA-CKD para determinar a razão das taxas entre pacientes com DM2 e não-DM2, independentemente do braço de tratamento. A modelagem dessas taxas de eventos usando a distribuição de Poisson em função do nível da RAC permite a extrapolação dos resultados para a região de RAC baixa. Supõe-se, portanto, que a relação estimada entre o status de DM2 e não-DM2 será amplamente mantida na região de

RAC baixa para permitir a transformação dos resultados da população de DM2 (conhecida) na população de não-DM2 (desconhecida).

6.8.4 Mortalidade por todas as causas é modelada de acordo com equações ajustadas

Os resultados de sobrevida são considerados com base no braço de tratamento e, no mínimo, atualizando o status de TFGe no ajuste de sobrevida paramétrica. Equações não ajustadas assumiriam riscos iguais entre os pacientes, independentemente da TFGe, o que não é consistente com a prática clínica.

6.9 Inputs do modelo

Os estudos DAPA CKD e DECLARE (população com DM2 e DRC) foram usados como fonte de dados para os seguintes inputs do modelo:

- Características clínicas e demográficas;
- Análise de sobrevida;
- Eficácia de dapagliflozina vs placebo (Mortalidade, hospitalização por IC, Transições dos estados de saúde de DRC, DRET);
- Utilidade
- Eventos adversos de dapagliflozina vs placebo
- Descontinuação de dapagliflozina vs placebo

Para esta combinação de dados, algumas modelagens foram necessárias e são detalhadas no Anexo 11.

6.10 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados aos tratamentos ativos com Forxiga® (dapagliflozina) e com a terapia padrão, além dos custos considerados nos estados de saúde do modelo que levam em conta o manejo, tanto da doença renal crônica, hospitalização por IC e lesão renal aguda, eventos adversos, bem como o custo de morte por todas as causas.

6.10.1 Custos com tratamento

Sob a perspectiva do SUS, os preços dos medicamentos foram obtidos utilizando a média ponderada do Banco de Preços em Saúde (96) de 05/04/2020 a 05/10/2021. Para o Forxiga® (dapagliflozina), foi considerado o custo proposto pelo fabricante de R\$ 2,22 por 10 mg do medicamento. Para o tratamento padrão, foi assumido que 50% dos pacientes utilizam captopril e 50% dos pacientes utilizam losartana.

Na Tabela 15 estão apresentados todos os custos e posologias dos tratamentos anuais utilizado no modelo econômico.

Tabela 15. Custo com os tratamentos.

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

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

6.10.2 Custos com os estados de saúde

Os custos foram calculados da seguinte forma:

- **Manejo da DRC (DRC 1-5):** Foram consultados 4 especialistas, sendo 3 nefrologistas e 1 cardiologista sobre o uso de recurso de saúde para cada um dos estágios da DRC (1-5) e custeados através da SIGTAP e BPS. (96,97) Apesar da metodologia de definição deste custo ser limitada, na ausência de informação publicada, buscou-se realizar um microcusteio com a validação de especialistas na área. A análise de sensibilidade também será conduzida para avaliar a precisão da estimativa.

- **Manejo da DRC em estágio terminal:** este custo foi calculado considerando a média ponderada dos custos de diálise e transplante tomando como base a frequência desses eventos dentre os pacientes em TRS. (23) Os custos de cada um desses procedimentos foram calculados por Silva *et al.*, 2016 e corrigidos pelo IPCA acumulado até dezembro de 2021. (98) Como o custo de transplante varia ao longo dos anos, considerou-se um custo médio em 4 anos. Cabe destacar que esses custos estão possivelmente subestimados por não incluir outros eventos que podem estar associados à diálise, como infecções. Uma vez que os estados de saúde de transplante e diálise foram combinados para formar um único estado de DRET, no modelo econômico não era mais possível rastrear pacientes que entravam no transplante e, portanto, acumulavam um custo de início do transplante, bem como os pacientes que iniciavam diálise. Para contornar isso, um único custo de DRET foi utilizado, uma vez que, os custos referentes ao transplante e a realização de diálise já estão sendo considerados nesse custo único.
- **Hospitalização por IC:** Para os custos relacionados a hospitalização por insuficiência cardíaca, foi realizada uma busca no DATASUS no período de 11/2020 até 10/2021, para as hospitalizações de pacientes com CID I50 – Insuficiência cardíaca. Este custo provavelmente está subestimado, uma vez que se calculou o custo por qualquer internação por IC e pacientes com DRC que internam por IC tendem a ter mais complicações e consequentemente maior uso de recursos de saúde.

A definição detalhada do custeio de cada estado de saúde pode ser vista no ANEXO 10. Na Tabela 16 pode ser observado os custos anuais para cada estado de saúde do modelo.

Tabela 16. Custos dos estados de saúde.

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

IC: Insuficiência Cardíaca; DRC: Doença Renal Crônica.

6.10.3 Custos com Eventos Adversos

O modelo incorpora os custos associados a eventos adversos por meio da aplicação de custos pontuais relacionados a cada evento. Esses custos foram levantados através de microcusteio consultando um médico clínico geral e com experiência em condução desse tipo de metodologia. Com isso, utilizou-se a incidência de cada um dos eventos discutidas anteriormente para cada um dos comparadores e calculou-se o custo total com eventos adversos em cada braço. Os custos totais com cada um dos eventos adversos são mostrados na Tabela 17.

Tabela 17. Custos dos eventos adversos.

Eventos Adversos	Custos
Hipovolemia	R\$ 41,17
Eventos hipoglicêmicos	R\$ 346,48
Fraturas	R\$ 5.801,80
Cetoacidose diabética	R\$ 692,13
Amputação	R\$ 5.698,78

6.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental. Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado por ele. O desfecho principal analisado foi o de anos de vida salvos. Os resultados de custo e efetividade do modelo foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo *lifetime*. Os dados de custo e efetividade da comparação entre Forxiga® (dapagliflozina) + terapia padrão *versus* placebo + terapia padrão, considerou o desconto anual de 5% para custos e desfechos.

A Tabela 18 apresenta os resultados para o cenário de adição de Forxiga® (dapagliflozina) à terapia padrão *versus* placebo + terapia padrão.

Tabela 18. Resultados da análise de custo-efetividade: Forxiga® (dapagliflozina) + terapia padrão *versus* placebo + terapia padrão.

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

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

No resultado da adição de Forxiga® (dapagliflozina) à terapia padrão, estimou-se ganhos em relação aos anos de vida (0,471 anos incrementais), proporcionando melhores resultados de eficácia, entretanto apresentou uma RCEI de R\$ 7.099,85 por ano de vida salvo. Para o desfecho de anos de vidas salvos ajustados à qualidade (QALY), a adição de Forxiga® (dapagliflozina) proporcionou ganhos de aproximadamente 0,367 e uma RCEI de R\$ 9.121,96 por QALY ganha. Vale ressaltar que este valor representa 0,26 do PIB per capita, ou seja, bem abaixo do limite de disposição a pagar de 1 PIB *per capita* que atualmente seria de R\$ 35.161,70. (99) Dessa forma, podemos dizer que o uso de dapagliflozina associado ao padrão de tratamento para pacientes com DRC é uma tecnologia custo-efetiva. (10)

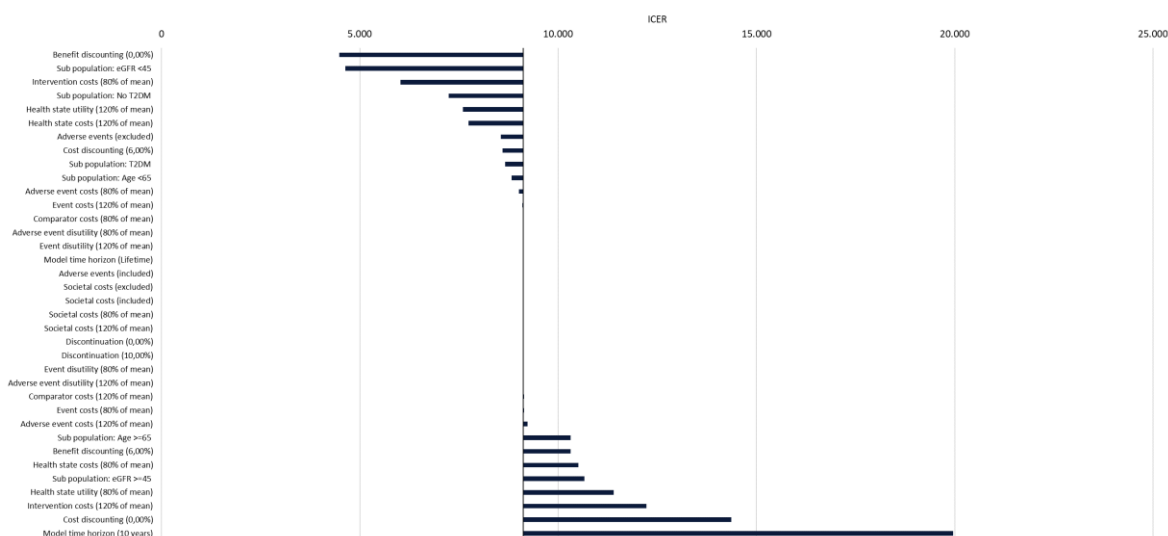
6.12 Análise de sensibilidade

6.12.1 Análise de sensibilidade univariada

Na análise de sensibilidade determinística, avalia-se o impacto de vários parâmetros nos resultados (custos totais e incrementais, QALYs, ICER correspondente e anos de vida). Os valores são testados como cenários definidos (por exemplo, horizonte de tempo) ou variando os valores médios em uma proporção fixa (mais ou menos 20%). Desta forma, a importância relativa de vários parâmetros pode ser avaliada. Observe que esta análise é independente da avaliação da incerteza nos parâmetros, que é avaliada na análise de sensibilidade probabilística.

Os resultados das análises unidirecionais são comparados com o resultado do valor médio e mostrados em um gráfico de tornado (**Figura 26**). Os gráficos de tornado mostram o quanto os resultados associados aos valores de parâmetros inferiores e superiores se desviam do resultado dos valores médios. Dentro de cada gráfico, os cenários são classificados pela magnitude da mudança nos resultados da análise dos valores médios. No modelo populacional amplo, o impacto relativo e a classificação das alterações testadas (cenários ou dimensionamento de parâmetros) serão diferentes dependendo do modo de análise selecionado (a proporção de pacientes com RAC baixa versus elevada).

Figura 26. Resultados da análise de sensibilidade determinística.



ICER: Incremental *cost-effectiveness ratio* = Razão de custo-utilidade incremental; SoC: *Standard of Care* = padrão de tratamento; DAPA = dapagliflozina.

Pode-se observar que os valores de custo com a dapagliflozina, os valores de utilidade dos estados de saúde, a adoção de um horizonte de tempo de 10 anos, o custo com os estados de saúde e o valor utilizado para desconto são os fatores que possuem maior impacto para o resultado, porém observa-se que mesmo no pior cenário, o resultado de RCUI não ultrapassa R\$ 16.956,27, continuando custo-efetivo.

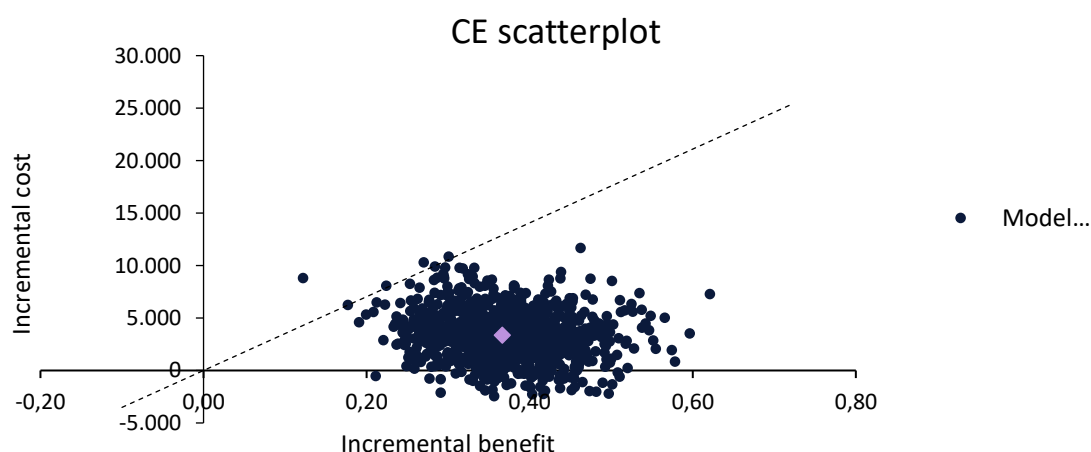
6.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros do modelo. Para os parâmetros de custo foi atribuída à distribuição de probabilidade gama, para as taxas de eventos clínicos foi atribuída a distribuição beta e log-normal aos parâmetros das curvas de sobrevida utilizadas na análise.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1000 simulações e considerada para os resultados da análise de custo-efetividade da comparação entre Forxiga® (dapagliflozina) + terapia padrão versus placebo + terapia padrão, considerando o desfecho QALY. Os resultados estão apresentados na **Figura 27**.

Figura 27. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade.



A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que os resultados sempre seriam custo-efetivos ou *cost-saving*. Uma vez que a grande maioria das simulações tiveram resultado no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental). Vale destacar que 99,7% das iterações se encontram abaixo do limite de disposição a pagar de 1 PIB *per capita* equivalente a R\$ 35.161,70. (99)

7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da adição de Forxiga® (dapagliflozina) à terapia padrão para pacientes adultos com doença renal crônica, sob a perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de 5 anos, considerando critérios de elegibilidade para a recomendação de uso precoce da dapagliflozina associada ao padrão de tratamento atual do SUS.

Com isso, calculou-se qual seria o impacto orçamentário total levando em consideração os custos de tratamento atuais utilizando o padrão de tratamento *versus* o tratamento com Forxiga® (dapagliflozina) + padrão de tratamento.

7.1 População elegível

Para o cálculo da população elegível nos próximos 5 anos, utilizou-se o número de pessoas acima de 18 anos informada pela projeção da população do IBGE para os próximos anos. (100)

Para a prevalência considerou-se a prevalência de pacientes que autorreferiram DRC na PNS 2019. (101) Foram excluídos os pacientes com DM1, doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR) (102) e pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e NYHA IV. (103) Foram excluídos ainda pacientes com doença renal e diabetes mellitus tipo 2 que já tenham acesso a dapagliflozina pelo PCDT atual de diabetes. (104) A população elegível pode ser vista na Tabela 19.

Tabela 19. Funil de pacientes elegíveis à intensificação do tratamento com dapagliflozina + Padrão de tratamento.

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

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

7.2 Participação de mercado

De acordo com as Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica (DRC) no Sistema Único de Saúde (17), os pacientes que devem ser tratados em unidades especializadas são aqueles com DRC em estágio 4 ou 5 ou pacientes em estágio menores com altos níveis de Albuminúria.

Na PNS, dentre os pacientes com DRC, 7,4% estavam em diálise (101). Devido à ausência de dados sobre estágio de doença dentre os pacientes com DRC diagnosticados, assumimos que o dobro deste número estaria em acompanhamento em centro especializado (14,8%) e logo 85,2% estaria em acompanhamento nas unidades básicas de saúde.

Considerando que a aprovação regulatória de dapagliflozina na indicação de DRC foi recente (Setembro/2020) e que não há qualquer outro tratamento inovador para esta enfermidade, acredita-se que a adoção da nova tecnologia será mais rápida nos centros especializados que

nas unidades básicas de saúde, tendência já reportada em publicação científica para outras enfermidades (124).

Para os pacientes atendidos nos centros especializados, a curva de adoção de dapagliflozina adotada será a mesma considerada pela CONITEC para a incorporação de dapagliflozina para pacientes com DM2, doença cardiovascular estabelecida e idade ≥ 65 anos (104).

Já para os pacientes atendidos na unidade básica de saúde, considerando ser uma enfermidade com alto número de pacientes e um tratamento inovador para uma enfermidade que não teve tratamentos inovadores nos últimos anos, considera-se que a adoção no primeiro ano seria de 10%. Nos anos subsequentes, o aumento desta porcentagem seria o mesmo aumento anual considerado pela CONITEC para incorporação de dapagliflozina para pacientes com DM2, doença cardiovascular e idade ≥ 65 anos (104)

Tabela 20: Market Share de dapagliflozina de acordo com a unidade de atendimento do paciente

			2022	2023	2024	2025	2026
Centros	especializados	-	40%	50%	60%	70%	90%
Porcentagem de adoção							
Centros	especializados	-	NA	25%	20%	17%	28%
Crescimento vs o ano anterior							
Unidades	Básicas de Saúde	-	10,0%	12,5%	15,0%	17,5%	22,4%
Porcentagem de adoção							
Unidades	Básicas de Saúde	-	NA	25%	20%	17%	28%
Crescimento vs o ano anterior							
Market Share de dapagliflozina na população total de DRC**			14%	18%	22%	25%	32%

** o Market share total foi calculado pelo total de pacientes esperados em uso de dapagliflozina (soma dos pacientes em uso de dapagliflozina nos centros especializados e UBS) dividido pelo número de pacientes total estimado com DRC. O número de pacientes com DRC no centro especializado foi calculado considerando a prevalência de pacientes de alto risco e a porcentagem estimada de Market share nos centros especializados. De igual forma, o número de pacientes em uso de dapagliflozina dentre os pacientes atendidos na rede básica de saúde foi calculado considerando a prevalência de dapagliflozina e o Market share estimado nas unidades básicas de saúde. Mais detalhes sobre o cálculo de Market share estão na planilha do modelo.

- **Market-share referência:** este cenário considera a perspectiva atual do Sistema Único de Saúde, sem a incorporação de Forxiga® (dapagliflozina) (Tabela 21);
- **Market-share projetado:** este cenário apresenta o impacto da incorporação de Forxiga® (dapagliflozina) ao SUS (Tabela 22).

Tabela 21. Market-share atual.

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
IECA	32,5%	32,5%	32,5%	32,5%	32,5%
BRA	67,5%	67,5%	67,5%	67,5%	67,5%
Dapagliflozina	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

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

Tabela 22. Market-share projetado.

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

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

7.3 Dados de custos

Os dados de custos dos eventos e medicamentos no modelo de impacto orçamentário são os mesmos que os incluídos no modelo de custo-utilidade, com exceção dos custos de morte CV

ou morte renal que não foram incluídos nos modelos de custo-efetividade/custo-utilidade. Os dados são novamente detalhados abaixo.

7.3.1 Custos com tratamento

Sob a perspectiva do SUS, os preços dos medicamentos foram obtidos utilizando a média ponderada do Banco de Preços em Saúde (96) de 05/04/2020 a 05/10/2021. Para o Forxiga® (dapagliflozina), foi considerado o custo proposto pelo fabricante de R\$ 2,22 por 10 mg do medicamento. Para o tratamento padrão, foi assumido que 50% dos pacientes utilizam captopril e 50% dos pacientes utilizam losartana.

Na Tabela 23 estão apresentados todos os custos e posologias dos tratamentos anuais utilizado no modelo econômico.

Tabela 23. Custo com os tratamentos.

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

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

7.3.2 Custos com os estados de saúde

Os custos foram calculados da seguinte forma:

- **Manejo da DRC (DRC 1-5):** Foram consultados 4 especialistas, sendo 3 nefrologistas e 1 cardiologista sobre o uso de recurso de saúde para cada um dos estágios da DRC (1-5) e custeados através da SIGTAP e BPS. (96,97) Apesar da metodologia de definição deste custo ser limitada, na ausência de informação publicada, buscou-se realizar um microcusteio com a validação de especialistas na área. A análise de sensibilidade também será conduzida para avaliar a precisão da estimativa.

- **Manejo da DRC em estágio terminal:** este custo foi calculado considerando a média ponderada dos custos de diálise e transplante tomando como base a frequência desses eventos dentre os pacientes em TRS. (23) Os custos de cada um desses procedimentos foram calculados por Silva *et al.*, 2016 e corrigidos pelo IPCA acumulado até dezembro de 2021. (98) Como o custo de transplante varia ao longo dos anos, considerou-se um custo médio em 4 anos. Cabe destacar que esses custos estão possivelmente subestimados por não incluir outros eventos que podem estar associados à diálise, como infecções. Uma vez que os estados de saúde de transplante e diálise foram combinados para formar um único estado de DRET, no modelo econômico não era mais possível rastrear pacientes que entravam no transplante e, portanto, acumulavam um custo de início do transplante, bem como os pacientes que iniciavam diálise. Para contornar isso, um único custo de DRET foi utilizado, uma vez que, os custos referentes ao transplante e a realização de diálise já estão sendo considerados nesse custo único.
- **Hospitalização por IC:** Para os custos relacionados a hospitalização por insuficiência cardíaca, foi realizada uma busca no DATASUS no período de 11/2020 até 10/2021, para as hospitalizações de pacientes com CID I50 – Insuficiência cardíaca. Este custo provavelmente está subestimado, uma vez que se calculou o custo por qualquer internação por IC e pacientes com DRC que internam por IC tendem a ter mais complicações e consequentemente maior uso de recursos de saúde.
- **Morte cardiovascular:** Para os custos relacionados a morte cardiovascular, foi realizada uma busca no DATASUS no período de 11/2020 até 10/2021, para as hospitalizações de pacientes com CID I21 – Infarto Agudo do Miocárdio com evolução para óbito
- **Morte renal:** Para os custos relacionados a morte cardiovascular, foi realizada uma busca no DATASUS no período de 11/2020 até 10/2021, para as hospitalizações de pacientes com N17 – Insuficiência Renal Aguda com evolução para óbito.

A definição detalhada do custeio de cada estado de saúde pode ser vista no ANEXO 10. Na Tabela 24 pode ser observado os custos anuais para cada estado de saúde do modelo.

Tabela 24. Custos dos estados de saúde.

Estado de Saúde	Valor
Manejo da DRC (DRC 1 e DRC 2)	R\$ 132,93/ ano

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

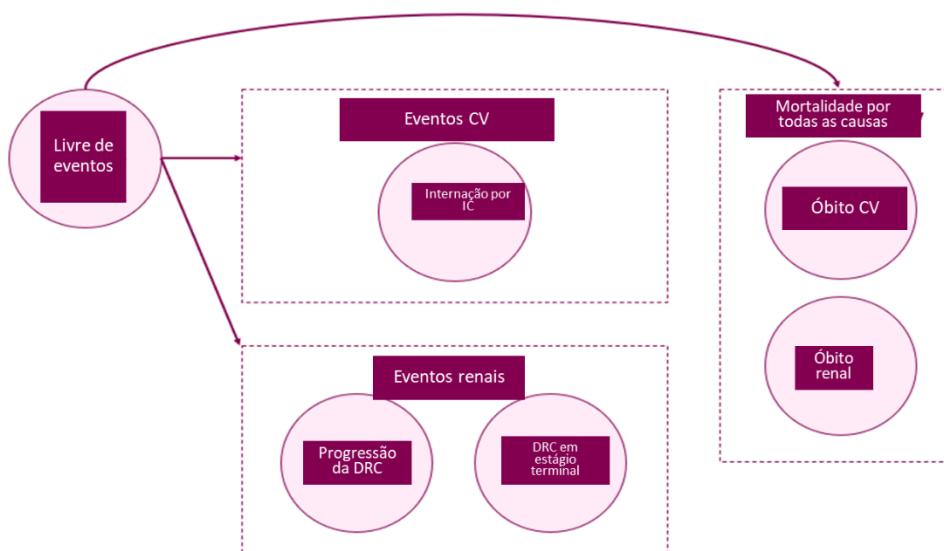
IC: Insuficiência Cardíaca; DRC: Doença Renal Crônica.

7.4 Incidência de eventos

A fonte de dados usada para frequência de eventos de progressão da DRC, hospitalização por IC, morte cardiovascular e morte renal para o cenário com dapaglifozina + padrão de tratamento, bem como para o cenário apenas com o padrão de tratamento atual foi uma combinação entre o dado do DAPA CKD e o dado do DECLARE para pacientes com DRC ($DECLARE_{CKD}$)($RAC \geq 30$ mg/g e $TFGe \leq 60$ ml/min/ 1.73^2). A metodologia detalhada para combinação dos dados desses dois estudos foi a mesma usada para o modelo de custo utilidade e é detalhada no anexo 11.

Os estados de saúde foram modelados considerando uma série de curvas de sobrevivência **Figura 28.**

Figura 28: Modelagem dos estados de saúde



Riscos competitivos não foram considerados e o risco de morte foi assumido como igual para todos os indivíduos. A morte renal foi considerada como a diferença entre morte por todas as causas e morte cardiovascular. As premissas assumidas consideram que cada evento, taxa de evento e razão de risco são constantes ao longo do tempo. A incidência de eventos foi ajustada por mortalidade por todas as causas considerando os resultados dos dois estudos (DAPA CKD e DECLARE_{CKD}). Então, o número de pacientes risco de evento cardiorrenal ao longo do tempo diminui.

Tabela 25: Taxa de evento por tratamento

	Estratégia de tratamento	
	Dapagliflozin +Padrão de tratamento	Padrão de tratamento
≥ 40% diminuição da função renal	1,81	2,99
Doença renal em estágio terminal	0,73	1,14
Internação por insuficiência cardíaca	0,99	1,51
Óbito cardiovascular	1,02	1,17
Mortalidade por todas as causas	2,18	2,85

7.5 Resultados

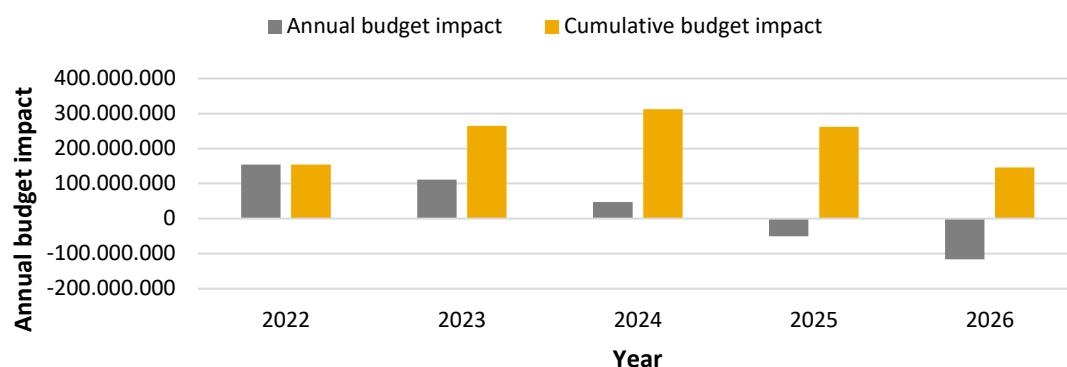
A partir do total de pacientes elegíveis e dos resultados de custo do modelo de custo-efetividade para os 5 primeiros anos de cada comparador, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação de Forxiga® (dapagliflozina) para pacientes adultos com DRC em uso de terapia, multiplicou-se os custos do modelo em cada ano pela população elegível no mesmo ano e a participação de mercado de cada um dos comparadores da análise. Os resultados da análise de impacto orçamentário podem ser vistos na Tabela 26.

Tabela 26. Análise de impacto orçamentário (em R\$)

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Cenário Atual SEM dapagliflozina	R\$ 2.666.322.305	R\$ 4.443.666.549	R\$ 6.184.059.549	R\$7.888.447.729	R\$9.557.217.240
Cenário Atual COM dapagliflozina	R\$ 2.820.171.342	R\$ 4.554.966.341	R\$ 6.230.978.059	R\$7.838.399.526	R\$9.441.309.041
Impacto orçamentário anual	R\$153.849.037	R\$111.299.792	R\$46.918.509	R\$-50.048.204	R\$-115.908.200
Impacto orçamentário acumulado	R\$153.849.037	R\$265.148.829	R\$312.067.338	R\$262.019.134	R\$146.110.935

Os resultados obtidos mostram que a incorporação de dapagliflozina para o tratamento de pacientes com DRC, estaria relacionado a um incremento de custos em um horizonte de tempo de 5 anos. Entretanto, é possível observar que a partir do 4 ano já existe uma considerável economia no gasto de recursos devido à redução de eventos cardiorrenais (**Figura 29**). Se explorarmos um horizonte de tempo maior, por exemplo, 6 ou 7 anos, já seria possível observar que o impacto orçamentário apresentaria economia de recursos para o SUS.

Figura 29: Impacto orçamentário anual



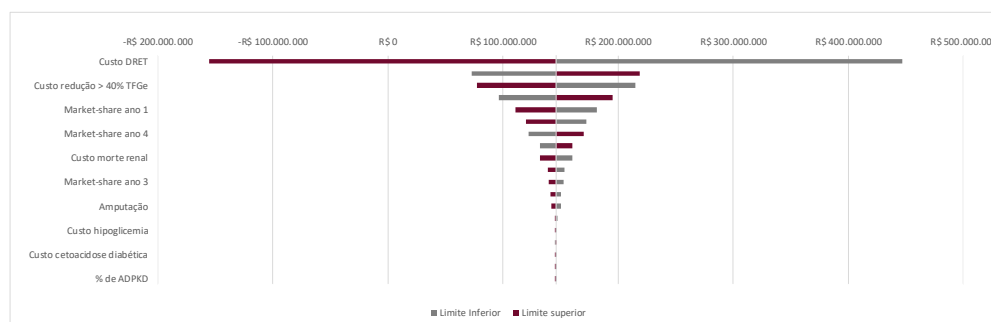
Como dapagliflozina encontra-se em avaliação da CONITEC para a indicação de insuficiência cardíaca, o impacto orçamentário calculado anteriormente estaria superestimado se houver a incorporação de dapagliflozina na indicação de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

7.5 Análise de sensibilidade univariada

A partir dos parâmetros definidos para o cálculo das populações elegíveis, os custos utilizados e o *market-share*, foi feita uma análise de sensibilidade univariada com os parâmetros incluídos no gráfico de tornado variando em +/- 20% para avaliar o impacto relativo desses parâmetros nos resultados do impacto orçamentário. Os resultados da análise podem ser vistos na **Figura 30**.

Figura 30. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário.

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo	Limite inferior	Limite superior	Spread	Spread/RCEI
Custo DRET	R\$56.881,60	R\$45.505,28	R\$68.257,92	R\$ 447.459.437,36	-R\$ 155.237.568,33	R\$ 602.697.005,69	412,4927%
Market-share ano 5	32,00%	26%	38%	R\$ 73.109.011,45	R\$ 219.112.857,57	R\$ 146.003.846,12	99,9267%
Custo redução > 40% TFGe	R\$4.585,59	R\$3.668,47	R\$5.502,71	R\$ 215.038.425,36	R\$ 77.183.433,75	R\$ 137.854.991,61	94,3495%
Prevalência de DRC	R\$0,02	R\$0,01	R\$0,02	R\$ 96.718.925,80	R\$ 195.502.892,96	R\$ 98.783.967,16	67,6089%
Market-share ano 1	14,00%	11%	17%	R\$ 181.671.773,53	R\$ 110.550.095,50	R\$ 71.121.678,03	48,6765%
Market-share ano 2	18,00%	14%	22%	R\$ 172.164.641,06	R\$ 120.057.227,97	R\$ 52.107.413,09	35,6629%
Market-share ano 4	25,00%	20%	30%	R\$ 122.089.657,54	R\$ 170.132.211,48	R\$ 48.042.553,94	32,8809%
Custo fratura	R\$5.801,80	R\$4.641,44	R\$6.962,16	R\$ 132.055.465,40	R\$ 160.166.403,63	R\$ 28.110.938,23	19,2394%
Custo morte renal	R\$5.243,34	R\$4.194,67	R\$6.292,01	R\$ 160.128.874,61	R\$ 132.093.066,08	R\$ 28.035.808,53	19,1880%
Custo hospitalização por IC	R\$2.678,41	R\$2.142,73	R\$3.214,09	R\$ 153.361.042,62	R\$ 138.860.861,72	R\$ 14.500.180,90	9,9241%
Market-share ano 3	22,00%	18%	26%	R\$ 152.297.402,07	R\$ 139.924.466,95	R\$ 12.372.935,12	8,4682%
Custo morte cardiovascular	R\$5.836,53	R\$4.669,22	R\$7.003,83	R\$ 150.652.504,31	R\$ 141.569.377,93	R\$ 9.083.126,38	6,2166%
Amputação	R\$5.698,78	R\$4.559,02	R\$6.838,54	R\$ 150.098.285,79	R\$ 142.123.583,23	R\$ 7.974.702,56	5,4580%
% de pacientes DM1	3,12%	2%	4%	R\$ 147.067.180,16	R\$ 145.154.866,60	R\$ 1.912.313,56	1,3088%
Custo hipoglicemia	R\$346,48	R\$277,19	R\$415,78	R\$ 146.571.908,04	R\$ 145.649.918,41	R\$ 921.989,62	0,6310%
Custo hipovolemia	R\$41,17	R\$32,94	R\$49,40	R\$ 145.896.160,75	R\$ 146.325.708,27	R\$ 429.547,52	0,2940%
Custo cetoacidose diabética	R\$692,13	R\$553,70	R\$830,56	R\$ 146.262.520,70	R\$ 145.959.348,32	R\$ 303.172,38	0,2075%
% paciente ICFe NYHA IV	0,04%	0%	0%	R\$ 146.123.446,09	R\$ 146.098.532,06	R\$ 24.914,02	0,0171%
% de ADPKD	0,02%	0%	0%	R\$ 146.118.079,60	R\$ 146.103.821,99	R\$ 14.257,61	0,0098%



A análise mostra que o resultado mais sensível da análise é o custo do manejo da Doença Renal Estágio 5 seguido pelo custo do manejo da redução sustentada de mais de 40% da TFGe e o market-share do primeiro ano.

8 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

No Brasil, o registro de Forxiga® (dapagliflozina) foi inicialmente aprovado em 2017 pela ANVISA, sob número de registro MS 1.1618.0259. E mais recentemente, em setembro de 2021, a indicação para pacientes com DRC foi aprovada e adicionada em bula. (62,8)

Em abril de 2021, Forxiga® (dapagliflozina) que já possuía registro pelo FDA desde 2014 sob o nome de Farxiga®, recebeu aprovação para a indicação de DRC em risco de progressão. Em outubro de 2021, a EMA aprovou Forxiga® (dapagliflozina) para tratamento de DRC em adultos. (63–65)

A decisão publicada pela agência de ATS britânica *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (73) publicada em 03-02-2022 foi de incorporação para pacientes com DRC em uso de IECA ou BRA , TFG_e ≤ 25 – 75 ml/min/1.73 m² e:

- DM2; ou
- Pacientes sem diagnóstico de DM2 com RAC ≥ 200 mg/g.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as evidências apresentadas sobre o contexto da DRC, a dapagliflozina é um medicamento único para a mudança de paradigma no tratamento da DRC, pois, resumidamente:

- É capaz de, em portadores de DRC, retardar a necessidade de diálise e transplante, bem reduzir risco de eventos cardiovasculares, como internação por insuficiência cardíaca, procedimentos que hoje representam uma parcela considerável de recursos de saúde na assistência de alta e média complexidade;
- Demonstrou por meio de um estudo com alto nível de qualidade metodológica (DAPA-CKD) a **redução de 39% no desfecho composto** (Declínio da função renal ≥ 50%, necessidade de diálise, óbito renal, óbito por doença cardiovascular), sendo a eficácia *versus* placebo + terapia padrão já evidenciada no primeiro ano;
- A cada 19 pacientes tratados com dapagliflozina, há redução de 1 evento no desfecho composto (NNT=19).
- Para pacientes com DRC sem os critérios de inclusão do estudo DAPA CKD, não há uma evidência com alto rigor científico, como no estudo DAPA CKD. Entretanto, considerando a falta de tratamentos disponíveis nesta população e a importância do tratamento mesmo em pacientes com estágios de DRC menos grave, considerou-se neste relatório análises post hoc dos estudos DECLARE TIMI 58 e DAPA-HF que demonstram o benefício clínico de dapagliflozina para pacientes com albuminúria e TFG_e mais baixas.

- Na análise econômica a RCUI foi de **R\$9.121,96/QALY**, valor correspondente a 0,26 PIB *per capita*. **Na análise de impacto orçamentário, a partir do quarto ano, há uma redução do impacto orçamentário** devido aos eventos cardiovasculares e renais reduzidos, sendo que a partir do 6 ou 7 anos, o valor acumulado seria de uma economia para o sistema de saúde.
- É um medicamento com bom perfil de segurança, fácil manejo e que atualmente já está disponível no SUS para tratamento de pacientes com DM2, com doença cardiovascular e ≥ 65 anos.

Cabe ressaltar ainda, que a incorporação de dapagliflozina está em linha com o objetivo da Portaria GM/MS nº 389, de 13 de março de 2014, que institui como diretriz a garantia de apoio terapêutico adequado para tratamento da DRC e conforme já descrito neste relatório, atualmente há uma necessidade médica não atendida de tratamento para a DRC que reduza mortalidade e reduza a progressão da DRC.

10 REFERÊNCIAS

1. Alcalde PR, Kirsztajn GM. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. J Bras Nefrol. 2018;40(2):122–9.
2. 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.icict.fiocruz.br/arquivos/Portaria.pdf>
3. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet [Internet]. 2013;382(9889):339–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
4. Shang W, Li L, Huang S, Zeng R, Huang L, Ge S, et al. Chronic Kidney Disease and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Sun J, editor. PLoS One [Internet]. 2016 May 13;11(5):e0155581. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0155581>
5. Vashistha V, Lee M, Wu Y-L, Kaur S, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk

- of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Nov;223:401–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527316315704>
6. Villain C, Metzger M, Combe C, Fouque D, Frimat L, Jacquelinet C, et al. Prevalence of atheromatous and non-atheromatous cardiovascular disease by age in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2020 May 1;35(5):827–36. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/35/5/827/5086073>
 7. Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* [Internet]. 2008 Jun;371(9631):2173–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608609526>
 8. AstraZeneca do Brasil Ltda. FORXIGA® dapagliflozina - [Bula]. 2021. p. 1–90.
 9. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
 10. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 49 p.
 11. National Kidney Foundation. How Kidneys Work [Internet]. 2022. Available from: <https://www.kidney.org/kidneydisease/howkidneyswork>
 12. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
 13. Schnaper HW. *NIH Public Access*. 2015;29(2):1–17.
 14. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(13):1294–304.
 15. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and

- national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–33.
16. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease [Internet]. Vol. 1165, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer Singapore; 2019. 3-15 p. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1
 17. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. 2014;37.
 18. International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Off J Int Soc Nephrol*. 2013;19(1):4477–83.
 19. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2034–47.
 20. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med*. 2011;26(4):379–85.
 21. Szczech LA, Stewart RC, Su HL, DeLoskey RJ, Astor BC, Fox CH, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with Type-2 diabetes: The ADD-CKD study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS One*. 2014;9(11):1–16.
 22. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ, James G, Wittbrodt E, et al. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther* [Internet]. 2021 Jan 24;38(1):180–200. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-020-01568-8>
 23. Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2020 Jun;42(2):191–200. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002020000200191&tlng=en
 24. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica

em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Coletiva*. 2017;25(3):379–88.

25. Malta DC, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK de, Almeida W da S de, et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2019;22(suppl 2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000300407&tlng=pt
26. Lessa I. Níveis séricos de creatinina: hipercreatininemia em segmento da população adulta de Salvador, Brasil. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2004 Jun;7(2):176–86. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000200007&lng=pt&tlng=pt
27. Passos VMA, Barreto SM, Lima-Costa MFF. Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community: the Bambuí Health and Ageing Study. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2003 Mar;36(3):393–401. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2003000300015&lng=en&tlng=en
28. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2016 Apr;70(4):380–9. Available from: <https://jech.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jech-2015-205834>
29. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: An update. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(4):368–71.
30. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, Robinson-Cohen C, Heagerty PJ, Tuttle K, et al. Diabetes and CKD in the United States Population, 2009–2014. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Dec 7;12(12):1984–90. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.03700417>
31. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney

- disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* [Internet]. 2018 Sep;94(3):567–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253818303181>
32. Crews DC, Plantinga LC, Miller ER, Saran R, Hedgeman E, Saydah SH, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Persons With Undiagnosed or Prehypertension in the United States. *Hypertension* [Internet]. 2010 May;55(5):1102–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150722>
 33. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 2018 Nov;392(10159):1789–858. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322797>
 34. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure [Internet]. *StatPearls* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
 35. Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, González-Ortiz A, et al. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021 Jan;32(1):239–53. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2020030384>
 36. Li PK-T, Garcia-Garcia G, Lui S-F, Andreoli S, Fung WW-S, Hradsky A, et al. Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2020;53(3). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2020000300101&tlng=en
 37. Gansevoort RT, de Jong PE. The Case for Using Albuminuria in Staging Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Mar;20(3):465–8. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2008111212>
 38. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* [Internet]. 2021 Jan;99(1):34–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253820312102>

39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. 2020. p. 120.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. 2021. p. 92.
41. Mende CW. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Adv Ther* [Internet]. 2021 Nov 30; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-021-01994-2>
42. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Saúde da Família. Linha de cuidado do adulto com hipertensão arterial sistêmica. 2021. p. 87.
43. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Portaria SCTIE/MS nº54, de 11 de novembro de 2020 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. 2020. p. 117.
44. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jan 1;41(1):111–88. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>
45. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendários de vacinação [Internet]. 2021. Available from: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>
46. Abdul Sultan A, Nolan S, Carrero JJ, Jiang Z, Kumar SR, Pecoits-Filho R, et al. Defining the excess risk of adverse kidney outcomes in CKD patients with type 2 diabetes in the discover-CKD cohort. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020;31:183. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633703577&from=export>
47. Darlington O, Dickerson C, Evans M, McEwan P, Sörstadius E, Sugrue D, et al. Costs and Healthcare Resource Use Associated with Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease: Evidence from a Systematic Literature Review. *Adv Ther* [Internet]. 2021 Feb 11;38(2):994–1010. Available from:

<http://link.springer.com/10.1007/s12325-020-01607-4>

48. Freeman C, Giles L, Field P, Sörstadius E, van Haalen H. Humanistic burden and economic impact of chronic kidney disease: a systematic literature review. *F1000Research*. 2019;8:2142.
49. Schrauben SJ, Chen HY, Lin E, Jepson C, Yang W, Scialla JJ, et al. Hospitalizations among adults with chronic kidney disease in the United States: A cohort study. *PLoS Med* [Internet]. 2020;17(12):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003470>
50. Silva PAB, Silva LB, Santos JFG, Soares SM. Política pública brasileira na prevenção da doença renal crônica: desafios e perspectivas. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2020;54:86. Available from: <http://www.rsp.fsp.usp.br/%0Ahttps://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/173973>
51. de Souza W, de Abreu LC, Silva LG da, Bezerra IMP. Incidence of chronic kidney disease hospitalisations and mortality in Espírito Santo between 1996 to 2017. Cheungpasitporn W, editor. *PLoS One*. 2019 Nov;14(11):e0224889.
52. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME I., Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* [Internet]. 2011 Jul;80(1):17–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815549247>
53. James G, Nyman E, Fitz-Randolph M, Niklasson A, Hedman K, Hedberg J, et al. Characteristics, symptom severity, and experiences of patients reporting chronic kidney disease in the patientslikeme online health community: Retrospective and qualitative study. *J Med Internet Res*. 2020;22(7).
54. Mittal SK, Ahern L, Flaster E, Maesaka JK, Fishbane S. Self-assisted physical and mental function of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(7):1387–94.
55. Cruz MC, Andrade C, Urrutia M, Draibe S, Nogueira-Martins LA, de Castro Cintra Sesso R. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics*. 2011;66(6):991–5.
56. Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O’Brien T, O’Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A

- systematic scoping review. PLoS One [Internet]. 2020;15(3):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230512>
57. Da Silva GB, De Oliveira JGR, De Oliveira MRB, De Souza Vieira LJE, Dias ER. Global costs attributed to chronic kidney disease: A systematic review. Rev Assoc Med Bras. 2018;64(12):1108–16.
58. Heerspink HL, de Zeeuw D. Novel drugs and intervention strategies for the treatment of chronic kidney disease. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2013 Jun;n/a-n/a. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12195>
59. 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>
60. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jun 13;380(24):2295–306. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1811744>
61. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2016 Jul 28;375(4):323–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1515920>
62. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas ANVISA - Forxiga [Registro] [Internet]. 2017. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351012411201702/?nomeProduto=forxiga>
63. U.S. Food and Drug administration (FDA). Farxiga® (dapagliflozin) - [Bula]. 2021. p. 52.
64. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new treatment for a type of heart failure. 2020.
65. European Medicines Agency (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Forxiga (dapagliflozin). 2021. p. 183–226.

66. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. 2020. p. 217.
67. Geolab Indústria Farmacêutica S.A. Captopril [Bula]. Goiás; 2019. 14 p.
68. Hipolabor Farmacêutica Ltda. Maleato de enalapril [Bula]. São Paulo; 2019. 9 p.
69. Eurofarma Laboratórios S.A. Losartana potássica [Bula]. São Paulo; 2021. 15 p.
70. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
71. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 68 p.
72. van Raalte DH, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition and renal ischemia: implications for future clinical trials. *Kidney Int* [Internet]. 2018 Sep;94(3):459–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253818304137>
73. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [ID3866] [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10808>
74. Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink HHJL, 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.
75. 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>
76. 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>
77. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al.

- A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
78. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
79. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019;7(8):606–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)
80. McEwan P, Darlington O, Miller R, Sanchez JG, Sörstadius E, Atreja N, et al. Translating the findings of DAPA-CKD to reductions in healthcare resource utilization from a U.S. payer perspective. In: *Academy of Managed Care Pharmacy 2021*. 2021. p. S111.
81. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
82. Shardlow A, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Chronic Kidney Disease in Primary Care: Outcomes after Five Years in a Prospective Cohort Study. Remuzzi G, editor. *PLOS Med* [Internet]. 2016 Sep 20;13(9):e1002128. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002128>
83. Naderi N, Kleine C-E, Park C, Hsiung J-T, Soohoo M, Tantisattamo E, et al. Obesity Paradox in Advanced Kidney Disease: From Bedside to the Bench. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018 Jul;61(2):168–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033062018301324>
84. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 17;377(7):644–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925>
85. Sugrue DM, Ward T, Rai S, McEwan P, van Haalen HGM. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design.

- Pharmacoeconomics [Internet]. 2019 Dec 30;37(12):1451–68. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00835-z>
86. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value Heal* [Internet]. 2012 Jul;15(5):708–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.02.008>
 87. Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. *Med Care* [Internet]. 1997;35(11). Available from: https://journals.lww.com/lww-medicalcare/Fulltext/1997/11000/Modeling_Valuations_for_EuroQol_Health_States.2.aspx
 88. Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. Shimosawa T, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Nov 10;11(11):e0165675. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165675>
 89. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2005 Nov 6;21(11):1777–83. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079905X65277>
 90. Briggs AH, Parfrey PS, Khan N, Tseng S, Dehmel B, Kubo Y, et al. Analyzing Health-Related Quality of Life in the EVOLVE Trial. *Med Decis Mak* [Internet]. 2016 Nov 10;36(8):965–72. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X16638312>
 91. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>
 92. Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, Lloyd A, McEwan P. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. *Value Heal* [Internet]. 2014 Jun;17(4):462–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.003>

93. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2006 Aug 28;22(8):1523–34. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079906X115757>
94. Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes. *Med Decis Mak*. 2016;36(8):1020–33.
95. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Mak* [Internet]. 2002 Aug 1;22(4):340–9. Available from: <http://mdm.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0272989X0202200412>
96. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2020. Available from: <https://bps.saude.gov.br/login.jsf>
97. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP [Internet]. 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
98. Ministério da Fazenda (Brasil). Banco Central do Brasil. Calculadora do Cidadão [Internet]. 2021. Available from: <https://www.bcb.gov.br/acessoinformacao/calculadoradocidadao>
99. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto - PIB. 2021.
100. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>
101. Aguiar LK de, Ladeira RM, Machado ÍE, Bernal RTI, Moura L de, Malta DC. Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:e200101.
102. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2016 Jun 19;32(8):gfw240. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/ndt/gfw240>

103. Hirst JA, Hill N, O'Callaghan CA, Lasserson D, McManus RJ, Ogburn E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the community using data from OxRen: a UK population-based cohort study. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2020 Apr;70(693):e285–93. Available from: <http://bjgp.org/lookup/doi/10.3399/bjgp20X708245>
104. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Brasília: CONITEC; 2020. 185 p. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_524_Empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_FINAL.pdf
105. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorris JL, Hou FF, et al. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(9):2352–61.
106. Kohn OF. In CKD, the effect of dapagliflozin on kidney outcomes did not vary by T2DM status or CKD cause. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):JC53.
107. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021;42(13):1216–27.
108. Hussein N, Abdelrahman F, Khedr A, Aref H, Halawa MR, ELSharkawy M. Value of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Versus Traditional Medication in Microalbuminuric Diabetic Patients. *Curr Diabetes Rev*. 2021 Jul;17(6).
109. Wheeler DC, Stefánsson B V., Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22–31.
110. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson B V., Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100(1):215–24.
111. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson B V., Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure.

JACC Hear Fail. 2021;

112. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson B V., Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease. *Circulation*. 2021;438–48.
113. Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(8):1894–7.
114. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jul;8(7):582–93.
115. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2019;131(1):31–42.
116. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, plac. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jun;7(6):429–41.
117. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018 Nov;20(11):2532–40.
118. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reum*. 1999;39(3):143–50.

119. Williams WW , Hogan JW, Ingelfinger JR. Time to Eliminate Health Care Disparities in the Estimation of Kidney Function. *N engl j med* 2021 385;19
120. ASN. THE HIDDEN EPIDEMIC: WORLDWIDE, OVER 850 MILLION PEOPLE SUFFER FROM KIDNEY DISEASES. Disponível em https://www.asn-online.org/news/2018/0626-Joint_Hidden_Epidem.pdf. Acessado em 26-01-2021.
121. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. Barreto SM, et al. *J Epidemiol Community Health* 2015;0:1–10.
122. Kovesdy CP. Epidemiology of hyperkalemia: An update. *Kidney Int Suppl.* 2016;6(1):3–6.
123. Tromp J, Van Der Meer P. Hyperkalaemia: Aetiology, epidemiology, and clinical significance. *Eur Hear Journal, Suppl.* 2019;21(Supplement A):A6–11.
124. Garjon FJ, Azparren A, Vergara I et al. Adoption of new drugs by physicians: a survival analysis. *BMC Health Services Research* 2012.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO FORXIGA® E BULA DE FORXIGA®

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 06/09/2021 | Edição: 169 | Seção: 1 | Página: 77

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/2ª Diretoria/Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

RESOLUÇÃO RE Nº 3.401, DE 2 DE SETEMBRO DE 2021

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA	CNPJ	
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)		
NOME DO MEDICAMENTO	NUMERO DO PROCESSO	VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO	EXPEDIENTE	
NUMERO DE REGISTRO	VALIDADE	
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO		
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)		

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	60659463002992	
MINOXIDIL		
PANT SEC	25351747229/2019-71	09/2031
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR		3607326/19-1
1.0573.0781.001-0	36 Meses	
50 MG/ML SOL SPR CAPI CT FR PLAS PEAD OPC X 25 ML + VALV SPR		
1.0573.0781.002-9	36 Meses	
50 MG/ML SOL SPR CAPI CT FR PLAS PEAD OPC X 50 ML		
1.0573.0781.003-7	36 Meses	
50 MG/ML SOL SPR CAPI CT FR PLAS PEAD OPC X 50 ML + VALV SPR		
1.0573.0781.004-5	36 Meses	
50 MG/ML SOL SPR CAPI CT 2 FR PLAS PEAD OPC X 50 ML + VALV SPR		
1.0573.0781.005-3	36 Meses	
50 MG/ML SOL SPR CAPI CT 3 FR PLAS PEAD OPC X 50 ML + VALV SPR		

AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	18774815000193	
blinatumomab		
BLINCYTO	25351769941/2014-66	04/2027

2	11924 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 37. ALTERAÇÃO DO DILUENTE - MODERADA	1915387/21-
7	11924 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 37. ALTERAÇÃO DO DILUENTE - MODERADA	1915393/21-
	10244.0011.001-9	60 Meses
	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML	

	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	60318797000100
	dapagliflozina	
	FORXIGA	25351.012411/2017-02 07/2028
2	11121 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	4035126/20-
	11618.0259.001-6	36 Meses
	5 MG COM REV CT BL AL AL X 7	
	11618.0259.002-4	36 Meses
	5 MG COM REV CT BL AL AL X 14	
	11618.0259.003-2	36 Meses
	10 MG COM REV CT BL AL AL X 7	
	11618.0259.004-0	36 Meses
	5 MG COM REV CT BL AL AL X 30	
	11618.0259.005-9	36 Meses
	10 MG COM REV CT BL AL AL X 14	
	11618.0259.006-7	36 Meses
	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30	

A bula pode ser acessada clicando no ícone abaixo. Além disso, essa também foi enviada por email.



bula_dapagliflozina.pdf

ANEXO 2. PREÇO FORXIGA®

Abaixo são apresentados o PF e o PMVG conforme informado na pela CMED

PRINCÍPIO ATIVO	APRESENTAÇÃO	CLASSE TERAPÊUTICA	TIPO DE PRODUTO (STATUS DO PRODUTO)	REGIME DE PREÇO	PF Sem Impostos	PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 17%AL	PF 17,5%	PF 17,5%ALC	PF 18%	PF 18%AL	PF 20%
DAPAGLIFLOZINA	10MG COM REV CT BLAL ALX 30	A10P1 - ANTIDIABÉTICOS INIBIDORES	Novo	Regulado	111,96	111,96	127,23	134,89	134,89	135,71	135,71	136,54	136,54	139,95
PMVG Sem Impostos	PMVG 0%	PMVG 12%	PMVG 17%	PMVG 17%ALC	PMVG 17,5%	PMVG 17,5%ALC	PMVG 18%	PMVG 18%ALC	PMVG 20%					
87,86	87,86	99,84	105,85	105,85	106,49	106,49	107,14	107,14	109,82					

O preço considerado para esta submissão é de R\$ 66,59 ICMS18% para dapagliflozina de 10 mg caixa com 30 unidades.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

Fonte: Elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 4. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Tabela 27. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
PUBMED	("Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic" OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD" OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")	("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "dapagliflozin" OR "Farxiga" OR "Forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148" OR "BMS-512148")	((((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost).mp.) OR ((economic or pharmacoeconomic or price or pricing).tw.))))
LILACS	("Falência Renal Crônica" OR "Kidney Failure, Chronic" OR "Fallo Renal Crónico" OR "Chronic Kidney Failure" OR "Chronic Renal Failure" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Kidney Disease" OR "End Stage Renal Disease" OR "End-Stage Kidney Disease" OR "End-Stage Renal Disease" OR "End-Stage Renal Failure" OR "ESRD" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "Insuficiência Renal Crônica" OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Insuficiencia Renal Crónica" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Renal Disease" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal	("dapagliflozina" OR "dapagliflozin" OR "Farxiga" OR "Forxiga")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro

Insufficiencies" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Renal Insufficiencies, Chronic")

de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la

Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR
mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR
"Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR
"Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR
"Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR
Farmacoeconomía OR
mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR
price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR
cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR
Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR
"Control Presupuestario")

CRD	(Renal Insufficiency, Chronic OR Chronic Renal Disease OR Chronic Renal Diseases OR Kidney Failure, Chronic OR Chronic Renal Failure)	(dapagliflozin OR forxiga OR farxiga)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees #2 "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" #3 MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees #4 "Renal Failure, Chronic" OR "End Stage Kidney Disease" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "ESRD" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Chronic Kidney Failure" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "Chronic Renal Failure" OR	#6 "dapagliflozin" OR "Farxiga" OR "Forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148"	-

"Renal Disease, End-Stage" OR "End-Stage
Renal Disease" OR "Kidney Disease, End-
Stage" OR "Disease, End-Stage Renal" OR
"End-Stage Kidney Disease"

Fonte: Elaboração própria CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 28. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic" OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD" OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")) AND ((("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "dapagliflozin" OR "Farxiga" OR "Forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148" OR "BMS-512148"))

Resultados: 166 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic" OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD" OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")) AND ((("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "dapagliflozin" OR "Farxiga" OR "Forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148" OR "BMS-512148")) AND (((((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost).mp.) OR ((economic or pharmacoeconomic or price or pricing).tw.))))))

Resultados: 7 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Falência Renal Crônica" OR "Kidney Failure, Chronic" OR "Fallo Renal Crónico" OR "Chronic Kidney Failure" OR "Chronic Renal Failure" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Kidney Disease" OR "End Stage Renal Disease" OR "End-Stage Kidney Disease" OR "End-Stage Renal Disease" OR "End-Stage Renal Failure" OR "ESRD" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR

"Renal Disease, End Stage" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "Insuficiência Renal Crônica" OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Insuficiencia Renal Crónica" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Renal Disease" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Renal Insufficiencies, Chronic") AND ("dapagliflozina" OR "dapagliflozin" OR "Farxiga" OR "Forxiga")

Resultado: 2 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

("Falência Renal Crônica" OR "Kidney Failure, Chronic" OR "Fallo Renal Crónico" OR "Chronic Kidney Failure" OR "Chronic Renal Failure" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Kidney Disease" OR "End Stage Renal Disease" OR "End-Stage Kidney Disease" OR "End-Stage Renal Disease" OR "End-Stage Renal Failure" OR "ESRD" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "Insuficiência Renal Crônica" OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Insuficiencia Renal Crónica" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Renal Disease" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Renal Insufficiencies, Chronic") AND ("dapagliflozina" OR "dapagliflozin" OR "Farxiga" OR "Forxiga") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida")

OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Renal Insufficiency, Chronic OR Chronic Renal Disease OR Chronic Renal Diseases OR Kidney Failure, Chronic OR Chronic Renal Failure) AND (dapagliflozin OR forxiga OR farxiga)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

#1 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees

#2 "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic"

#3 MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees

#4 "Renal Failure, Chronic" OR "End Stage Kidney Disease" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "ESRD" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Chronic Kidney Failure" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "Chronic Renal Failure" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End-Stage Kidney Disease"

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 "dapagliflozin" OR "Farxiga" OR "Forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148"

#7 #5 AND #6

Resultados: 5 títulos (revisão completa).

Fonte: Elaboração própria CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Para a avaliação do ECR foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (71) que, conforme apresentado na **Figura 31**, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

Assim, considerou-se que o estudo DAPA-CKD (9) e DAPA HF possui risco de viés baixo para todos os desfechos de eficácia avaliados. Já no estudo DECLARE TIMI 58, o risco de viés foi considerado incerto.

Figura 31. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	DAPA-CKD	Dapagliflozina + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Desfecho composto de redução de pelo menos 50% da TFG, progressão para doença renal em fase terminal, morte por causas renais ou cardiovasculares	+	+	+	+	+	+	Low risk
2	DAPA-CKD	Dapagliflozina + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Desfecho renal composto de redução sustentada de pelo menos 50% da TFG, doença renal em fase terminal e morte por causa cardiovascular	+	+	+	+	+	!	Some concerns
3	DAPA-CKD	Dapagliflozina + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Desfecho cardiovascular composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por qualquer causa	+	+	+	+	+	+	High risk
4	DAPA-CKD	Dapagliflozina + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Segurança	+	+	+	+	+	+	
5	DAPA-CKD	Dapagliflozina + terapia padrão	Placebo + terapia padrão	Morte por qualquer causa	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
6	DECLARE	Dapagliflozina	Placebo	MACE	!	+	+	+	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
7	DECLARE	Dapagliflozina	Placebo	Morte por qualquer causa	!	+	+	+	+	!	D3 Missing outcome data
8	DECLARE	Dapagliflozina	Placebo	Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca	!	+	+	+	+	!	D4 Measurement of the outcome
9	DECLARE	Dapagliflozina	Placebo	Desfecho renal composto de redução sustentada de pelo menos 40% da TFG, nova doença renal em fase terminal e morte por causa renal ou cardiovascular	!	+	+	+	+	!	D5 Selection of the reported result
10	DAPA-HF	Dapagliflozina	Placebo	Hospitalização por insuficiência ou morte cardiovascular	+	+	+	+	+	+	
11	DAPA-HF	Dapagliflozina	Placebo	Hospitalização por insuficiência	+	+	+	+	+	+	
12	DAPA-HF	Dapagliflozina	Placebo	Desfecho renal de redução sustentada de pelo menos 50% da TFG, doença renal em fase terminal ou morte por causa renal	+	+	+	+	+	+	
13	DAPA-HF	Dapagliflozina	Placebo	Morte por qualquer causa	+	+	+	+	+	+	

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (71) TFG: taxa de filtração glomerular.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
<i>Eficácia e segurança</i>			
1. Mosenzon <i>et al.</i>	2021	(105)	Subanálise do estudo DAPA-CKD. Não representa fonte primária de eficácia e segurança de dapagliflozina.
2. Kohn <i>et al.</i>	2021	(106)	Excluído por ser um comentário de um estudo
3. Heerspink <i>et al.</i>	2021	(107)	Subanálise do estudo DAPA-CKD. Não representa fonte primária de eficácia e segurança de dapagliflozina.
4. Hussein <i>et al.</i>	2021	(108)	Pequeno tamanho de amostra. Desfecho substituto. Não representa fonte primária de informação por ser um estudo não randomizado
5. Wheeler <i>et al.</i>	2021	(109)	Subanálise do estudo DAPA-CKD. Não representa fonte primária de eficácia e segurança de dapagliflozina.
6. Wheeler <i>et al.</i>	2021	(110)	Subanálise do estudo DAPA-CKD. Não representa fonte primária de eficácia e segurança de dapagliflozina.
7. McMurray <i>et al.</i>	2021	(111)	Subanálise do estudo DAPA-CKD. Não representa fonte primária de eficácia e segurança de dapagliflozina.
8. McMurray <i>et al.</i>	2021	(112)	Subanálise do estudo DAPA-CKD. Não representa fonte primária de eficácia e segurança de dapagliflozina.
9. Persson <i>et al.</i>	2021	(113)	Subanálise do estudo DAPA-CKD. Não representa fonte primária de eficácia e segurança de dapagliflozina.
10. Cherney <i>et al.</i>	2020	(114)	Estudo fase 2
11. Kelly <i>et al.</i>	2019	(115)	Excluído pela intervenção

12. Pollock <i>et al.</i>	2019	(116)	Excluído pela intervenção
13. Dekkers <i>et al.</i>	2018	(73)	Excluído pela intervenção. Não apresenta dado de bula
14. Fioretto <i>et al.</i>	2018	(117)	Excluído pela população

Estudos econômicos

1. McEwan <i>et al.</i>	2021	(80)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (70)
-------------------------	------	------	--

Fonte: Elaboração própria.

ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
<u>ESTUDO DAPA-CKD</u>							
Desfecho composto de redução de pelo menos 50% da TFG, progressão para doença renal em fase terminal, morte por causas renais ou cardiovasculares							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Desfecho renal composto de redução sustentada de pelo menos 50% da TFG, doença renal em fase terminal e morte por causa cardiovascular							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Desfecho cardiovascular composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por qualquer causa							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Morte por qualquer causa							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<u>ESTUDO DECLARE</u>							
MACE							
1			não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
	ensaios clínicos randomizados	não grave					⊕⊕⊕○ MODERADA
Morte por qualquer causa							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	Não grave ²	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Desfecho renal composto de redução sustentada de pelo menos 40% da TFG, nova doença renal em fase terminal e morte por causa renal ou cardiovascular							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
<u>ESTUDO DAPA-HF</u>							
Hospitalização por insuficiência ou morte cardiovascular							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Hospitalização por insuficiência cardíaca							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Desfecho renal de redução sustentada de pelo menos 50% da TFG, doença renal em fase terminal ou morte por causa renal							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Morte por qualquer causa							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

Fonte: Elaboração própria. TFG: taxa de filtração glomerular; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; IC: intervalo de confiança. ¹ População não específica de acordo com a PICO. Os estudos DECLARE e DAPA-CKD são para pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca, respectivamente, e por isso, apenas análises de subgrupo com pacientes com DRC foram consideradas, o que indica evidência indireta. ² IC contemplando o valor nulo.

ANEXO 8. CARACTERÍSTICA BASELINE

	DAPA-CKD (N=4,304)		DECLARE _{CKD} (N=5,969)	
	Placebo (N=2,152)	Dapa 10mg (N=2,152)	Placebo (N=2,989)	Dapa 10mg (N=2,980)
Demographic characteristics				
Age (years), mean (SD)	61.9 (12.1)	61.8 (12.1)	64.4 (7.1)	64.2 (7.1)
Female, n (%)	716 (33.3)	709 (32.9)	1,000 (33.5)	940 (31.5)
Body mass index (kg/m ²), mean (SD)	29.6 (6.3)	29.4 (6.0)	32.5 (6.1)	32.6 (6.1)
Type 2 Diabetes Mellitus, n (%)	1,451 (67.4)	1,455 (67.6)	2,989 (100.0)	2,980 (100.0)
Current or previous smoker, n (%)	1,002 (46.6)	1,009 (46.9)	440 (14.7)	458 (15.4)
Race, n (%)				
White	1,166 (54.2)	1,124 (52.2)	2,300 (76.9)	2,324 (78.0)
Black or African American	87 (4.0)	104 (4.8)	118 (3.9)	102 (3.4)
Asian	718 (33.4)	749 (34.8)	458 (15.3)	442 (14.8)
Other	181 (8.4)	175 (8.1)	113 (3.8)	112 (3.8)
Haemoglobin (g/dL)	12.8 (1.80)	12.9 (1.81)	13.8 (1.5)	13.9 (1.5)
Potassium (mmol/L)	4.6 (0.6)	4.6 (0.5)	4.5 (0.5)	4.5 (0.5)
Medical history, n (%)				
History of heart failure	233 (10.8)	235 (10.9)	380 (12.7)	355 (11.9)
History of myocardial infarction	207 (9.6)	185 (8.6)	688 (23.0)	680 (22.8)
History of stroke	154 (7.2)	144 (6.7)	234 (7.8)	235 (7.9)
History of cardiovascular disease	803 (37.3)	822 (38.2)	980 (32.8)	964 (32.3)
Medications at baseline*, n (%)				
Angiotensin converting enzyme inhibitor	686 (31.9)	672 (31.2)	1482 (49.6)	1461 (49.0)
Angiotensin receptor blocker	1430 (66.4)	1448 (67.3)	1092 (36.5)	1107 (37.1)
Mineralocorticoid receptor antagonist	120 (5.6)	107 (5.0)	172 (5.8)	131 (4.4)

	DAPA-CKD (N=4,304)		DECLARE_{CKD} (N=5,969)	
	Placebo (N=2,152)	Dapa 10mg (N=2,152)	Placebo (N=2,989)	Dapa 10mg (N=2,980)
Diuretic	926 (43.0)	905 (42.1)	1335 (44.7)	1339 (44.9)
Statin	1383 (64.3)	1383 (64.3)	2277 (76.2)	2236 (75.0)
Clinical characteristics				
eGFR category, n (%)				
CKD1	0 (0.0)	0 (0.0)	1,130 (37.8)	1,205 (40.4)
CKD2	220 (10.2)	234 (10.9)	1,214 (40.6)	1,186 (39.8)
CKD3a	682 (31.7)	646 (30.0)	551 (18.4)	499 (16.7)
CKD3b	919 (42.7)	979 (45.5)	87 (2.9)	77 (2.6)
CKD4	331 (15.4)	293 (13.6)	6 (0.2)	10 (0.3)
CKD5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	43.0 (12.4)	43.2 (12.3)	79.2 (19.3)	80.2 (19.5)
Urine albumin creatinine ratio categories, n (%)				
A1: < 30 mg/g	0 (0.0)	1 (0.0)	401 (13.4)	370 (12.4)
A2: 30-300 mg/g	205 (9.5)	238 (11.1)	2,013 (67.3)	2,016 (67.7)
A3: > 300 mg/g	1,947 (90.5)	1,913 (88.9)	575 (19.2)	594 (19.9)
< 200 mg/g	52 (2.4)	56 (2.6)	2,224 (74.4)	2,175 (73.0)
≥ 200 mg/g	2,100 (97.6)	2,096 (97.4)	765 (25.6)	805 (27.0)
UACR (mg/g), mean (SD)	1356.4 (1171.5)	1370.6 (1197.9)	277.6 (783.0)	243.7 (482.6)

*Medications at baseline were determined according to use on or before study day 1. This definition differs from that of the published study, but overall proportions are similar. CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin creatinine ratio.

	Unified dataset (N=10,273)	
	Placebo (N=5,141)	Dapa 10mg (N=5,132)
Demographic characteristics		
Age (years), mean (SD)	63.3 (9.6)	63.2 (9.6)
Female, n (%)	1,716 (33.4)	1,649 (32.1)
Body mass index (kg/m ²), mean (SD)	31.3 (6.4)	31.3 (6.3)
Type 2 Diabetes Mellitus, n (%)	4,440 (86.4)	4,435 (86.4)
Current or previous smoker, n (%)	1,442 (28.1)	1,467 (28.6)
Race, n (%)		
White	3,466 (71.5)	3,448 (71.2)
Black or African American	205 (4.2)	206 (4.3)
Asian	1,176 (24.3)	1,191 (24.6)
Other	294 (6.1)	287 (5.9)
Haemoglobin (g/dL)	13.4 (1.7)	13.4 (1.7)
Potassium (mmol/L)	4.6 (0.5)	4.5 (0.5)
Medical history, n (%)		
History of heart failure	613 (11.9)	590 (11.5)
History of myocardial infarction	895 (17.4)	865 (16.9)
History of stroke	388 (7.5)	379 (7.4)
History of cardiovascular disease	1,783 (34.7)	1,786 (34.8)
Medications at baseline*, n (%)		
Angiotensin converting enzyme inhibitor	2168 (42.2)	2133 (41.6)
Angiotensin receptor blocker	2522 (49.1)	2555 (49.8)
Mineralocorticoid receptor antagonist	292 (5.7)	238 (4.6)
Diuretic	2261 (44.0)	2244 (43.7)
Statin	3660 (71.2)	3619 (70.5)

	Unified dataset (N=10,273)	
	Placebo (N=5,141)	Dapa 10mg (N=5,132)
Clinical characteristics		
eGFR category, n (%)		
CKD1	1,130 (22.0)	1,205 (23.5)
CKD2	1,434 (27.9)	1,420 (27.7)
CKD3a	1,233 (24.0)	1,145 (22.3)
CKD3b	1,006 (19.6)	1,056 (20.6)
CKD4	337 (6.6)	303 (5.9)
CKD5	1 (0.0)	3 (0.1)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	64.0 (24.5)	64.7 (24.8)
Urine albumin creatinine ratio categories, n (%)		
A1: < 30 mg/g	401 (7.8)	371 (7.2)
A2: 30-300 mg/g	2,218 (43.1)	2,254 (43.9)
A3: > 300 mg/g	2,522 (49.1)	2,507 (48.9)
< 200 mg/g	2,276 (44.3)	2,231 (43.5)
≥ 200 mg/g	2,865 (55.7)	2,901 (56.5)
UACR (mg/g), mean (SD)	729.2 (1101.8)	716.2 (1022.8)

ANEXO 9. EQUAÇÕES AJUSTADAS DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS

Equações de sobrevida para mortalidade por todas as causas (todas as distribuições).

Covariate	Coefficient (95% CI)	p-value
Exponential		
Rate	1.217E-05 (-4.239E-06, 2.858E-05)	0
Dapagliflozin	-0.2627 (-0.4026, -0.1228)	<0.001
Age	0.0366 (0.0278, 0.0454)	<0.001
Female	-0.1968 (-0.3587, -0.0349)	0.009
Race: Black or African American	0.6283 (0.2292, 1.0273)	0.001
Race: White	0.5194 (0.2714, 0.7674)	<0.001
Race: Other	0.8454 (0.5018, 1.1889)	<0.001
BMI	-0.0050 (-0.0175, 0.0075)	0.216
eGFR < 15	1.6114 (1.1336, 2.0891)	<0.001
eGFR 15-30	0.7246 (0.4349, 1.0143)	<0.001
eGFR 30-60	0.2227 (0.0493, 0.3960)	0.006
Haemoglobin	-0.0707 (-0.1190, -0.0225)	0.002
Systolic blood pressure	7.987E-04 (-3.325E-03, 4.923E-03)	0.352
Potassium	-0.0640 (-0.2055, 0.0775)	0.188
Prior HF	0.7008 (0.5315, 0.8700)	<0.001
Prior MI	0.4236 (0.2623, 0.5850)	<0.001
Prior Stroke	0.4952 (0.2833, 0.7072)	<0.001
DAPA-CKD flag	-0.3188 (-0.5264, -0.1112)	0.001
AIC	16663.97	

Covariate	Coefficient (95% CI)	p-value
Weibull		
Shape	1.2960 (1.2063, 1.3858)	<0.001
Scale	32709.8 (-2339.3, 67758.8)	0.067
Dapagliflozin	0.2017 (0.0928, 0.3106)	<0.001
Age	-0.0286 (-0.0356, -0.0215)	<0.001
Female	0.1531 (0.0278, 0.2785)	0.008
Race: Black or African American	-0.4742 (-0.784, -0.1644)	0.001
Race: White	-0.3886 (-0.5821, -0.1951)	<0.001
Race: Other	-0.6468 (-0.9157, -0.3778)	<0.001
BMI	0.0039 (-0.0057, 0.0135)	0.214
eGFR < 15	-1.0794 (-1.4667, -0.6921)	<0.001
eGFR 15-30	-0.4876 (-0.7164, -0.2588)	<0.001
eGFR 30-60	-0.1410 (-0.2756, -0.0064)	0.020
Haemoglobin	0.0577 (0.0203, 0.0951)	0.001
Systolic blood pressure	-6.578E-04 (-3.845E-03, 2.529E-03)	0.343
Potassium	0.0428 (-0.0666, 0.1521)	0.222
Prior HF	-0.5502 (-0.6856, -0.4148)	<0.001
Prior MI	-0.3289 (-0.4554, -0.2024)	<0.001
Prior Stroke	-0.3873 (-0.5528, -0.2219)	<0.001
DAPA-CKD flag	0.1129 (-0.0536, 0.2793)	0.092
AIC	16616.16	

Covariate	Coefficient (95% CI)	p-value
Gompertz		
Shape	6.271E-04 (4.908E-04, 7.633E-04)	0
Rate	7.291E-06 (-2.615E-06, 1.720E-05)	0
Dapagliflozin	-0.2598 (-0.3997, -0.1199)	<0.001
Age	0.0370 (0.0281, 0.0458)	<0.001
Female	-0.1949 (-0.3568, -0.0331)	0.009
Race: Black or African American	0.6070 (0.2080, 1.0060)	0.001
Race: White	0.4986 (0.2507, 0.7466)	<0.001
Race: Other	0.8383 (0.4947, 1.1818)	<0.001
BMI	-0.0053 (-0.0178, 0.0072)	0.203
eGFR < 15	1.3971 (0.9161, 1.8780)	<0.001
eGFR 15-30	0.6236 (0.3344, 0.9128)	<0.001
eGFR 30-60	0.1667 (-0.0067, 0.3402)	0.030
Haemoglobin	-0.0746 (-0.1229, -0.0262)	0.001
Systolic blood pressure	8.947E-04 (-3.187E-03, 4.977E-03)	0.334
Potassium	-0.0513 (-0.1929, 0.0902)	0.239
Prior HF	0.7168 (0.5475, 0.8860)	<0.001
Prior MI	0.4267 (0.2655, 0.5879)	<0.001
Prior Stroke	0.5034 (0.2915, 0.7153)	<0.001
DAPA-CKD flag	-0.0813 (-0.3009, 0.1383)	0.234
AIC	16615.07	

Covariate	Coefficient (95% CI)	p-value
Log-logistic		
Shape	1.3412 (1.2500, 1.4324)	0
Scale	30860.6 (-3060.2, 64781.4)	0
Dapagliflozin	0.2022 (0.0901, 0.3144)	<0.001
Age	-0.0295 (-0.0367, -0.0222)	<0.001
Female	0.1589 (0.0296, 0.2881)	0.008
Race: Black or African American	-0.4667 (-0.7843, -0.1492)	0.002
Race: White	-0.3927 (-0.5868, -0.1986)	<0.001
Race: Other	-0.6606 (-0.9353, -0.3859)	<0.001
BMI	0.0035 (-0.0064, 0.0134)	0.242
eGFR < 15	-1.1930 (-1.6392, -0.7469)	<0.001
eGFR 15-30	-0.4913 (-0.7278, -0.2547)	<0.001
eGFR 30-60	-0.1478 (-0.2883, -0.0073)	0.020
Haemoglobin	0.0601 (0.0216, 0.0986)	0.001
Systolic blood pressure	-5.199E-04 (-3.819E-03, 2.780E-03)	0.379
Potassium	0.0391 (-0.0736, 0.1519)	0.248
Prior HF	-0.5771 (-0.7202, -0.4340)	<0.001
Prior MI	-0.3369 (-0.4693, -0.2045)	<0.001
Prior Stroke	-0.4064 (-0.5825, -0.2303)	<0.001
DAPA-CKD flag	0.1220 (-0.0495, 0.2934)	0.082
AIC	16617.44	

Covariate	Coefficient (95% CI)	p-value
Log-normal		
Mean log	10.812 (9.588, 12.036)	0
SD log	1.7126 (1.6101, 1.8151)	0
Dapagliflozin	0.2099 (0.0824, 0.3375)	<0.001
Age	-0.0308 (-0.0389, -0.0228)	<0.001
Female	0.1638 (0.0169, 0.3107)	0.014
Race: Black or African American	-0.4755 (-0.8360, -0.1150)	0.005
Race: White	-0.4256 (-0.6313, -0.2198)	<0.001
Race: Other	-0.7336 (-1.0397, -0.4276)	<0.001
BMI	0.0033 (-0.0077, 0.0144)	0.278
eGFR < 15	-1.5917 (-2.1921, -0.9912)	<0.001
eGFR 15-30	-0.5778 (-0.8500, -0.3055)	<0.001
eGFR 30-60	-0.2168 (-0.3830, -0.0507)	0.005
Haemoglobin	0.0723 (0.0294, 0.1152)	<0.001
Systolic blood pressure	4.146E-04 (-3.374E-03, 4.203E-03)	0.415
Potassium	0.0306 (-0.0975, 0.1587)	0.320
Prior HF	-0.6808 (-0.8528, -0.5089)	<0.001
Prior MI	-0.3965 (-0.5533, -0.2396)	<0.001
Prior Stroke	-0.4852 (-0.6960, -0.2744)	<0.001
DAPA-CKD flag	0.1885 (-0.0040, 0.3811)	0.027
AIC	16652.10	

Covariate	Coefficient (95% CI)	p-value
Gamma		
Shape	1.3372 (1.2333, 1.4411)	0
Rate	5.232E-05 (-4.728E-06, 1.094E-04)	0
Dapagliflozin	-0.2023 (-0.3126, -0.0920)	<0.001
Age	0.0282 (0.0211, 0.0353)	<0.001
Female	-0.1552 (-0.2823, -0.0282)	0.008
Race: Black or African American	0.4799 (0.1662, 0.7936)	0.001
Race: White	0.4020 (0.2082, 0.5957)	<0.001
Race: Other	0.6661 (0.3951, 0.9371)	<0.001
BMI	-0.0037 (-0.0134, 0.0061)	0.230
eGFR < 15	1.1310 (0.7303, 1.5316)	<0.001
eGFR 15-30	0.4980 (0.2659, 0.7300)	<0.001
eGFR 30-60	0.1457 (0.0087, 0.2827)	0.019
Haemoglobin	-0.0596 (-0.0974, -0.0217)	0.001
Systolic blood pressure	-0.0013 (-0.0045, 0.0020)	0.223
Potassium	-0.0435 (-0.1544, 0.0674)	0.221
Prior HF	0.5620 (0.4244, 0.6996)	<0.001
Prior MI	0.3317 (0.2028, 0.4605)	<0.001
Prior Stroke	0.3993 (0.2300, 0.5686)	<0.001
DAPA-CKD flag	-0.1161 (-0.2839, 0.0517)	0.088
AIC	16617.65	
AIC, Akaike information criterion; BMI, body mass index; CI, confidence interval; DAPA-CKD flag, flag to indicate whether data originated from DAPA-CKD trial (=1) or DECLARE _{CKD} (=0); eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF: heart failure; MI: myocardial infarction		

ANEXO 10. MICROCUSTEIO

Doença Renal em Estágio Terminal:

Tabela 1 - estimativa da % de pacientes com DRET que fazem transplante

População >= 18 anos ⁵	158.255.554
Prevalência de DRC ⁶	1,50%
% de pacientes com ESRD* ⁷	7,40%
Numero de pacientes que fizeram transplante de rim (doador vivo) ⁸	441
Numero de pacientes que fizeram transplante de rim (doador morto) ⁸	4.364

*Considerou-se a % de pacientes em diálise

Ano 1

ESRD	%	Valor ¹	Ano da publicação
Hemodialise	90,06%	R\$ 34.849,36	out/13
Dialise peritoneal	7,20%	R\$ 44.026,40	out/13
Transplante renal doador vivo	0,25%	R\$ 69.884,02	out/13
Transplante renal doador falecido	2,48%	R\$ 78.401,26	out/13
Total ESRD Ano 1		R\$ 36.674,30	

Ano 2

ESRD	%	Valor ¹	Ano da publicação
Hemodialise	90,06%	R\$ 34.849,36	out/13
Dialise peritoneal	7,20%	R\$ 44.026,40	out/13
Transplante renal doador vivo	0,25%	R\$ 8.473,32	out/13
Transplante renal doador falecido	2,48%	R\$ 8.473,32	out/13
Total ESRD Ano 2		R\$ 34.786,56	

Ano 3

ESRD	%	Valor ¹	Ano da publicação
Hemodialise	90,06%	R\$ 34.849,36	out/13
Dialise peritoneal	7,20%	R\$ 44.026,40	out/13
Transplante renal doador vivo	0,25%	R\$ 7.102,92	out/13
Transplante renal doador falecido	2,48%	R\$ 7.102,92	out/13
Total ESRD Ano 3		R\$ 34.749,14	

Ano 4

ESRD	%	Valor ¹	Ano da publicação
Hemodialise	90,06%	R\$ 34.849,36	out/13
Dialise peritoneal	7,20%	R\$ 44.026,40	out/13
Transplante renal doador vivo	0,25%	R\$ 8.335,91	out/13
Transplante renal doador falecido	2,48%	R\$ 8.335,91	out/13
Total ESRD Ano 4		R\$ 34.782,80	

R\$34.784,68 Valor médio (Out 2013)
R\$56.881,60 Valor médio (Dez 2021) - valor corrigido pelo IPCA em Dez/2021⁴
Resultado da Correção pelo IPCA-E (IBGE)

Dados básicos da correção pelo IPCA-E (IBGE)	
Dados informados	
Data inicial	10/2013
Data final	12/2021
Valor nominal	R\$ 34.784,68 (REAL)
Dados calculados	
Índice de correção no período	1,63524870
Valor percentual correspondente	63,524870 %
Valor corrigido na data final	R\$ 56.881,60 (REAL)

Referencias

1. Silva BS et al. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 32(6):e00013515, jun, 2016
2. Neves PDMM et al. Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2020;42(2):191-200 (**Referencia para a % de hemodialise e dialise peritoneal**)
3. Machado EL. Iniquities in the access to renal transplant for patients with end-stage chronic renal disease in Brazil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 27 Sup 2:S284-S297, 2011
4. Banco Central. <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDAADO/publico/corrigirPorIndice.do?method=corrigirPorIndice>
5. IBGE. Projeção da população a partir dos dados de 2018.
6. PNS 2019. <https://www.pns.icict.fiocruz.br/painel-de-indicadores-mobile-desktop/>
7. Moura LM et al. Prevalence of self-reported chronic kidney disease in Brazil: National Health Survey of 2013. REV BRAS EPIDEMIOL DEC 2015; 18 SUPPL 2: 181-191
8. ABTO. Numero de transplantes. Disponível em <https://site.abto.org.br/en/publicacao/rbt-2019-2/>

Custo anual paciente com DRC em estágio 1, 2, 3a, 3b, 4, 5 (pre RRT)

Doença renal crônica (estágio 1-2) - custo anual

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta Médica (GP)	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 09/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 09/2021	02.02.02.038-0
USG Vias Urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 09/2021	02.05.02.005-4
Hemoglobina Glicada (se DM)	100%	3	R\$ 7,86	R\$ 23,58	SIGTAP 09/2021	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.029-5
HDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 09/2021	02.02.01.027-9
LDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 09/2021	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 09/2021	02.02.01.067-8
Glicose (se DM)	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.047-3
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.060-0
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.031-7
Ácido Úrico	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.012-0
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.069-4
EAS	100%	1	R\$ 3,70	R\$ 3,70	SIGTAP 09/2021	02.02.05.001-7
Albumina	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	SIGTAP 09/2021	02.02.05.009-2
Relacao albumina/creatinina	100%	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04	SIGTAP 09/2021	02.02.05.011-4
TOTAL				R\$ 132,93		

Doença renal crônica (estágio 3) - custo anual

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta Médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 09/2021	03.01.01.007-2
Consulta especialista nefro	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Consulta outros especialistas	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 09/2021	02.02.02.038-0
Ferritina	100%	2	R\$ 15,59	R\$ 31,18	SIGTAP 12/2021	02.02.01.038-4
Índice de saturação de transferrina	100%	2	R\$ 4,12	R\$ 8,24	SIGTAP 12/2021	02.02.01.066-0
USG Vias Urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 09/2021	02.05.02.005-4
Hemoglobina Glicada (se DM)	100%	3	R\$ 7,86	R\$ 23,58	SIGTAP 09/2021	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 09/2021	02.02.01.029-5
HDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.027-9
LDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.067-8
Glicose	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.047-3
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.021-0
Fósforo	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 12/2021	02.02.01.043-0
PTH	100%	2	R\$ 43,13	R\$ 86,26	SIGTAP 12/2021	02.02.06.027-6
Vitamina D	100%	2	R\$ 15,24	R\$ 30,48	SIGTAP 12/2021	02.02.01.076-7
Fosfatase alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 12/2021	02.02.01.042-2
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.031-7
Ácido Úrico	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 09/2021	02.02.01.012-0
Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.069-4
EAS	100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.05.001-7
Albumina	100%	2	R\$ 8,12	R\$ 16,24	SIGTAP 09/2021	02.02.05.009-2
Clearance de creatinina	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 12/2021	02.02.05.002-5
TOTAL				R\$ 411,77		

Doença renal crônica (estágio 4-5) - custo anual

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta Médica	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 09/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 09/2021	02.02.02.038-0
Ferritina	100%	3	R\$ 15,59	R\$ 46,77	SIGTAP 12/2021	02.02.01.038-4
Índice de saturação de transferrina	100%	3	R\$ 4,12	R\$ 12,36	SIGTAP 12/2021	02.02.01.066-0
USG Vias Urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 09/2021	02.05.02.005-4
Hemoglobina Glicada	100%	3	R\$ 7,86	R\$ 23,58	SIGTAP 09/2021	02.02.01.050-3
Coolesterol total	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 09/2021	02.02.01.029-5
HDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.027-9
LDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.067-8
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.01.047-3
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.01.021-0
Fosforo	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 12/2021	02.02.01.043-0
PTH	100%	2	R\$ 43,13	R\$ 86,26	SIGTAP 12/2021	02.02.06.027-6
Vitamina D	100%	2	R\$ 15,24	R\$ 30,48	SIGTAP 12/2021	02.02.01.076-7
Fosfatase alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 12/2021	02.02.01.042-2
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.01.031-7
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 12/2021	02.02.01.069-4
Gasometria	100%	1	R\$ 2,78	R\$ 2,78	SIGTAP 09/2021	02.11.08.002-0
Ácido Úrico	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 09/2021	02.02.01.012-0
Proteínas Totais	100%	2	R\$ 1,40	R\$ 2,80	SIGTAP 09/2021	02.02.01.061-9
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.01.069-4
EAS	100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.05.001-7
Albumina (dentro de proteínas totais)	100%	2	R\$ 8,12	R\$ 16,24	SIGTAP 09/2021	02.02.05.009-2
Clearance de creatinina	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06	SIGTAP 12/2021	02.02.05.002-5
Proteinúria de 24 horas	100%	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04	SIGTAP 09/2021	02.02.05.011-4
Medicamentos de alto custo						
<i>Anemia</i>						
Eritropoetina (4.000 U.I.)	49%	52	R\$ 22,76	R\$ 579,92	BPS	
Ferro endovenoso 100mg	49%	5	R\$ 1,28	R\$ 3,13	BPS	BR0479944
<i>DMO</i>						
Vitamina D - oral 50.000u	41%	5 cursos de tto 365 dias, media de	R\$ 109,56	R\$ 45,03	BPS	BR0431098
Carbonato de cálcio 500mg	41%	6cp por dia	R\$ 0,07	R\$ 60,31	BPS	BR0268225
Sevelamer 800mg	44%	365 media de 6 cp/dia	R\$ 3,53	R\$ 3.420,83	BPS	BR0272083
TOTAL				R\$ 4.585,59		

HOSPITALIZAÇÃO POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

	Quantidade	Custo total	Custo médio	Fonte
Hospitalização por insuficiência cardíaca	155.732	R\$ 417.114.349,26	R\$ 2.678,41	Tabwin, 2020 (CIDs: I50 - Insuficiência cardíaca)

EVENTOS ADVERSOS

Evento	Custo
Hipovolemia	R\$41,17
Hipoglicemia	R\$346,48
Fraturas	R\$5.801,80
Cetoacidose diabética	R\$692,13
Amputação	R\$5.698,78
Infecção urinária	R\$50,41
Hipercalcemia	R\$42,96

Amputação

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Amputação de membros inferiores	100%	1	R\$ 2.152,46	R\$ 2.152,46	TABNET, 2018	04.08.05.001-2
Prótese exoesquelética MMII	100%	1	R\$ 2.990,00	R\$ 2.990,00	SIGTAP 07/2019	07.01.02.038-5
Atendimento fisioterapêutico em pacientes no pre ou pos operatório	100%	48	R\$ 6,35	R\$ 304,80	SIGTAP 07/2019	03.02.05.001-9
Muleta	100%	1	R\$ 79,95	R\$ 79,95	SIGTAP 07/2019	07.01.01.013-4
Cadeira de rodas	30%	1	R\$ 571,90	R\$ 171,57	SIGTAP 07/2019	07.01.01.002-9
TOTAL				R\$ 5.698,78		

Hipoglicemia grave

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Ida à emergência	100%	1	R\$ 12,47	R\$ 12,47	SIGTAP 08/2021	03.01.06.002-9
Hospitalização	50%	1	R\$ 634,29	R\$ 317,15	TABNET, 2018	03.03.03.003-8
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
Glicose 50% IV	100%	4	R\$ 0,23	R\$ 0,91	BPS 09/2019	BR0267541
TOTAL				R\$ 346,48		

Fratura de colo de fêmur

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Artroplastia total primária cimentada de quadril	100%	1	R\$ 3.827,62	R\$ 3.827,62	TABNET, 2018	04.08.04.008-4
Componente acetabular de polietileno cimentado primario / revisao	100%	1	R\$ 282,87	R\$ 282,87	SIGTAP 08/2021	07.02.03.009-0
Componente cefalico p/ artroplastia total do quadril	100%	1	R\$ 463,48	R\$ 463,48	SIGTAP 08/2021	07.02.03.013-9
Componente femoral cimentado modular primário	100%	1	R\$ 1.008,00	R\$ 1.008,00	SIGTAP 08/2021	07.02.03.016-3
Centralizador para componente femoral cimentado modular	100%	1	R\$ 104,44	R\$ 104,44	SIGTAP 08/2021	07.02.03.007-4
Cimento s/ antibiotico	100%	1	R\$ 60,59	R\$ 60,59	SIGTAP 08/2021	07.02.03.138-0
Restritor de cimento femoral/umeral	100%	1	R\$ 28,80	R\$ 28,80	SIGTAP 08/2021	07.02.03.125-9
Fio de Kirchner	100%	2	R\$ 13,00	R\$ 26,00	SIGTAP 08/2021	07.02.03.134-8
TOTAL				R\$ 5.801,80		

Cetoacidose

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 634,29	R\$ 634,29	TABNET, 2018	03.03.03.003-8
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
VHS	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 08/2021	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP 08/2021	02.02.03.020-2
Dosagem de sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.063-5
Dosagem de potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.060-0
Creatinina	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.031-7
Ureia	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.069-4
TOTAL				R\$ 692,13		

Hipovolemia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.060-0
Sódio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.063-5
Eletrcardiograma	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 08/2021	02.11.02.003-6
CUSTO TOTAL				R\$ 41,17		

Infecção urinária

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
EAS	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.05.001-7
Urinocultura	100%	2	R\$ 5,62	R\$ 11,24	SIGTAP 08/2021	02.02.08.008-0
Levofloxacina 500 mg	100%	3	R\$ 0,59	R\$ 1,77	BPS 11/2021	BR0305270
TOTAL				R\$ 50,41		

Hipercalcemia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 06/2021	02.02.02.038-0
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 06/2021	02.02.01.060-0
Sódio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 06/2021	02.02.01.063-5
Eletrcardiograma	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 06/2021	02.11.02.003-6
Gliconato de cálcio 10% ampola	100%	1	R\$ 1,79	R\$ 1,79	BPS 11/2021	BR0270019
CUSTO TOTAL				R\$ 42,96		

ANEXO 11 – Modelagem dos dados do DECLARECKD e DAPA CKD para inclusão no modelo

Este capítulo detalha as transformações e análises que foram feitas para combinar as

1. Características demográficas e clínicas

Conforme descrito na seção 6.7.3 e pela premissa de modelagem 6.8.1, duas abordagens foram consideradas para o uso de DAPA-CKD e DECLARE_{CKD} no mesmo modelo econômico. No primeiro, os conjuntos de dados foram mantidos separados e novas equações derivadas para a população de baixo RAC com base na população DECLARE_{CKD}. Uma abordagem alternativa é a combinação dos dois conjuntos de dados em um, após o alinhamento das definições de parâmetros (incluindo definição de ponto final, unidades de medida de laboratório clínico, criação de categorias de variáveis do histórico médico) entre os dois ensaios para torná-los comparáveis. Nesta abordagem, um único conjunto de equações de sobrevida e IC seria derivado, a ser considerado com parâmetros de progressão da doença (probabilidades de transição de estado de DRC) conforme determinado separadamente no primeiro método, e com a criação de uma nova matriz de transição única para abranger todo o conjunto de dados unificado.

As características *baseline* para os conjuntos de dados disponíveis estão resumidas no ANEXO 8. Os resultados do estudo DAPA-CKD foram relatados anteriormente. (9) Os resultados para a população DECLARE_{CKD} serão diferentes daqueles da população geral DECLARE TIMI 58, uma vez que a população geral consistia em muitos pacientes sem DRC; esses dados de 5.969 pacientes representam 34,8% da população do estudo original. Em relação ao status de DM2, no conjunto unificado, 86,4% dos pacientes têm DM2 devido à contribuição da população 100% DM2 DECLARE_{CKD}. Na ausência de equilíbrio entre pacientes com e sem DM2, seu status é excluído como um termo na modelagem de sobrevida (seção 2.c.i) e evento de hospitalização por IC (seção 2.c.ii). O impacto do status de DM2 (notavelmente, em pacientes com RAC baixa e sem DM2) é estimado por meio de modelos derivados de dados DAPA-CKD nos quais pacientes com DM2 e não-DM2 podem ser comparados (seção 2.c.iii).

AS estatísticas resumidas são determinadas pela criação de subconjuntos do conjunto de dados unificados separadamente para pacientes com RAC baixa e elevada. Um caso especial é considerado para a proporção de DM2 na população de baixa RAC. Esses pacientes são amplamente representados pelos dados do DECLARE_{CKD}, que consiste apenas em pacientes com DM2, uma vez que a presença de DM2 foi um critério de inclusão do estudo. Como

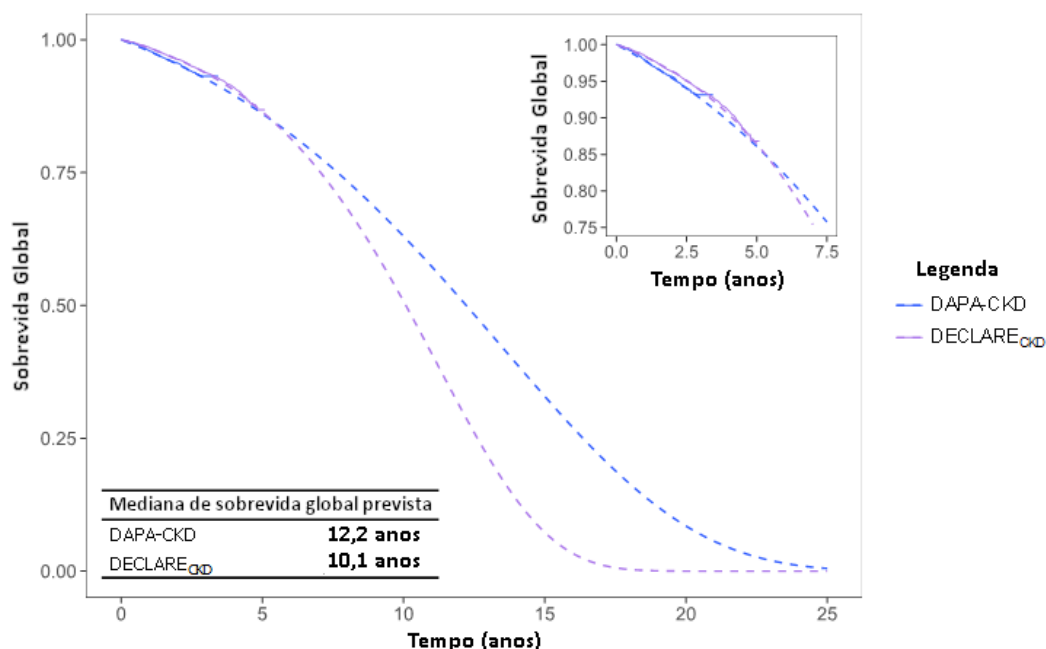
consequência, as estimativas do status de DM2 foram maiores do que o esperado na prática clínica (por exemplo, no caso base, análise geral de subgrupo, a estimativa é de 99% de DM2). Essa proporção não influencia diretamente as previsões de eventos de ICC ou sobrevida, uma vez que o termo DM2 foi excluído dos modelos de regressão (seções 2.c.i e 2.c.ii), mas terá um papel na estimativa geral para a população de RAC baixa. De acordo com o desenho do modelo, na população de RAC baixa, o modelo é executado assumindo 100% de pacientes com DM2 (para ajustar com os dados reais do estudo) e novamente com 0% de DM2 e a aplicação de fatores de ajuste (seção 6.7.3) com os resultados combinados linearmente para gerar uma estimativa global. Como tal, a superestimação da população com DM2 resultará em estimativas mais pobres de resultados gerais onde há uma mistura de pacientes com DM2 e não-DM2.

Para resolver esse problema, modelos de regressão logística foram criados usando os dados do estudo DAPA-CKD para estimar a probabilidade de status de DM2 em função da TFG_e, RAC e IMC como variáveis contínuas. Usando dados de pacientes, as proporções de DM2 foram calculadas para cada subgrupo.

2. Análise de sobrevida: DAPA-CKD versus DECLARE_{CKD}

A sobrevida global foi avaliada nos três conjuntos de dados disponíveis para uso (DAPA-CKD, DECLARE_{CKD} e o conjunto unificado). Os dados de Kaplan-Meier foram sobrepostos com previsões paramétricas de sobrevida usando a distribuição de Gompertz, que foi determinada como a mais apropriada a partir das análises do DAPA-CKD (**Figura 32**). A sobrevida prevista, no entanto, produziu resultados inconsistentes com as expectativas clínicas.

Figura 32. Sobrevida global nos dados DAPA-CKD, DECLARE_{CKD} e CKD unificado.

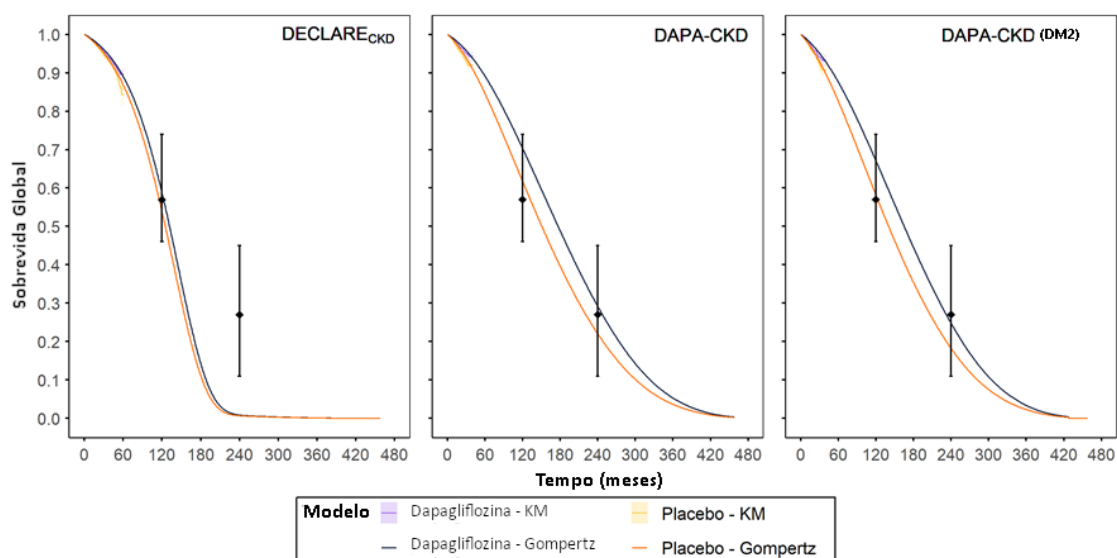


Os dados de Kaplan-Meier são mostrados como linhas sólidas enquanto o ajuste paramétrico usando a distribuição de Gompertz é mostrado como linhas tracejadas.

Os resultados indicam que a sobrevida prevista usando a população DECLARE_{CKD} é menor do que a da população DAPA-CKD. Essa observação não satisfaz a validade da prática clínica, pois a população DAPA-CKD era composta por pacientes com doença renal mais avançada em comparação com os de DECLARE_{CKD}. Embora esta última população consistisse em 100% de pacientes com DM2, não se espera que os 32,5% de pacientes em DAPA-CKD que não têm DM2 sejam suficientes para explicar o aumento da sobrevida média de 2,1 anos observada. Essa possibilidade foi avaliada por meio da comparação da sobrevida entre os braços de tratamento e tratamento padrão nos subconjuntos DECLARE_{CKD} e DAPA-CKD geral e DAPA-CKD apenas para pacientes com DM2 (**Figura 33**). A sobrevida no subgrupo DAPA-CKD DM2 comparada com a de DAPA-CKD geral mostra uma sobrevida diminuída como esperado. Quando comparado com a população DECLARE_{CKD}, que também é composta apenas por pacientes com DM2, a sobrevida no grupo DAPA-CKD DM2 é ainda maior, demonstrando que a contabilização apenas do diabetes

foi insuficiente para explicar o aumento da estimativa de sobrevida do DAPA-CKD com população com doença renal mais avançada, em média, do que a população DECLARE_{CKD}.

Figura 33. Comparação de sobrevida entre tratamento padrão e dapagliflozina para conjuntos de dados de DECLARE_{CKD} e DAPA-CKD.



KM: Kaplan-Meier; Os dados de sobrevida são sobrepostos a previsões de sobrevida para pacientes com DRC com albuminúria a partir de um exercício de eliciação especializado (diamantes e linhas pretas correspondentes a intervalos de confiança de 60%).

Uma inspeção mais detalhada dos dados (**Figura 32**) indica que, na fase inicial (antes de 5 anos), as estimativas pontuais de sobrevida são maiores na população DECLARE_{CKD} em comparação com a população DAPA-CKD, como esperado. O parâmetro de forma determinado a partir do ajuste da distribuição de Gompertz, entretanto, resulta em previsões de menor sobrevida após aproximadamente 5 anos. Distribuições alternativas podem, portanto, justificar a consideração como parte das análises de sensibilidade.

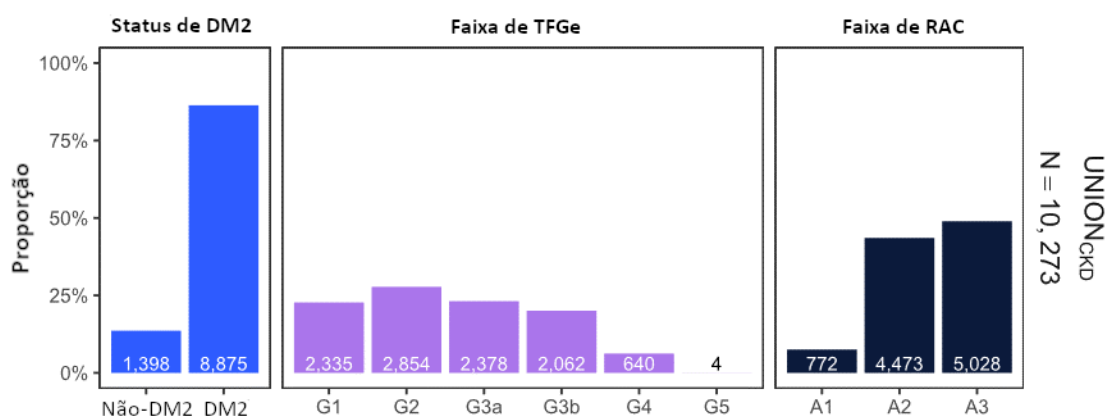
i. Unificação dos dados para análise

Com base nas inconsistências observadas no tratamento dos dados DAPA-CKD e DECLARE_{CKD} separadamente, uma abordagem diferente foi empregada para mesclar os conjuntos de dados em um. De acordo com a suposição 6.8.1, espera-se que a restrição da população DECLARE TIMI

58 para excluir aqueles que não seriam considerados em risco de DRC de acordo com os critérios KDIGO, em parte, aborde diferentes critérios de inclusão/exclusão para os dois ensaios.

A cobertura para o conjunto de dados unificado é apresentada na **Figura 34** e as características *baseline* resumidas são apresentadas no ANEXO 8. No geral, o conjunto unificado abrange uma faixa mais ampla de faixas de TFGe (conforme indicado pelo estágio DRC estimado) e valores de RAC do que qualquer conjunto de dados de entrada sozinho. Embora o conjunto unificado consista em pacientes com DM2 e não-DM2, não se espera que o status de DM2 seja um preditor útil de resultados, uma vez que haverá uma associação considerável entre DM2 e a baixa contribuição populacional de RAC (ou seja, $DECLARE_{CKD}$). Sem dados sobre pacientes não-DM2 na faixa de RAC baixa, o impacto de DM2 para esses pacientes não é capturado diretamente nos dados do estudo, mas pode ser estimado por meio de outros métodos (seção b).

Figura 34. Cobertura de dados do paciente em uso de dapagliflozina, conjunto de dados unificado.



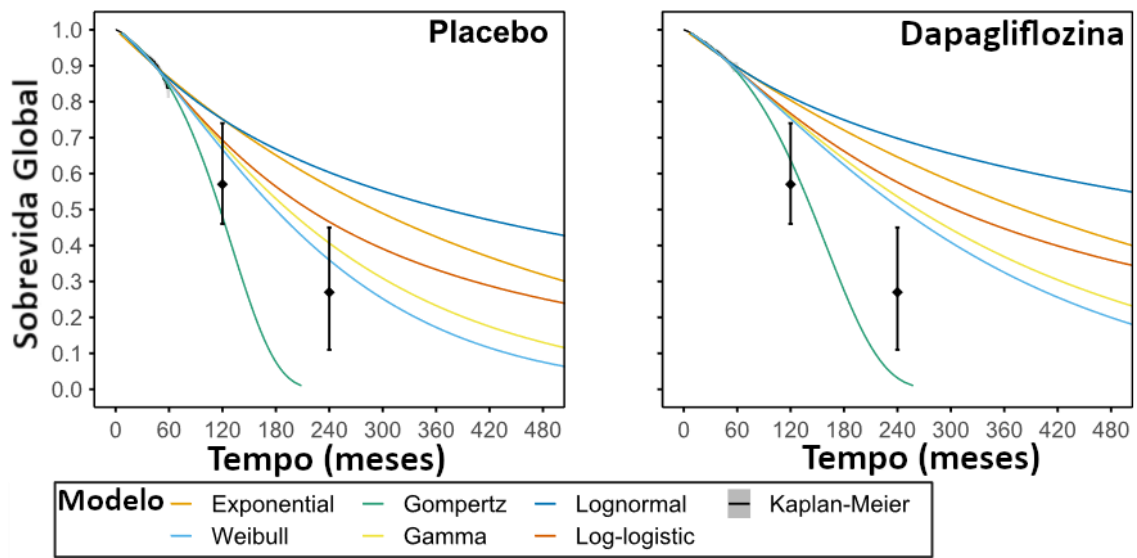
DRC, doença renal crônica; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; DM2, diabetes mellitus tipo 2; RAC, razão albumina-creatinina. As barras representam proporções enquanto os números sobrepostos correspondem às contagens de pacientes em cada categoria. DRC1 = TFGe ≥ 90 ml/min/1,73², DRC2 = TFGe ≥ 60 a <90 ml/min/1,73², DRC3a = TFGe ≥ 45 a <60 ml/min/1,73², DRC3b = TFGe ≥ 30 a <45 ml/min/1,73², DRC4 = TFGe ≥ 15 a <30 ml/min/1,73², DRC5 = TFGe <15 ml/min/1,73². Categorias RAC: A1 = <30 mg/g, A2 = 30 a 300 mg/g, A3 = >300 mg/g.

Diferentes distribuições paramétricas foram ajustadas ao conjunto de dados CKD unificado para avaliar a adequação das previsões de sobrevida. Os resultados foram gerados primeiro para o modelo nulo para os braços de tratamento com padrão de tratamento e dapagliflozina (**Figura**

35) como uma comparação de referência. As previsões de sobrevida são sobrepostas com resultados do exercício de elicitación de especialistas, demonstrando uma alta dependência da distribuição do modelo de sobrevivência (**Figura 36**) e sugerindo que o braço de tratamento sozinho é insuficiente para modelar adequadamente as estimativas de sobrevida. As previsões de sobrevida são muito mais consistentes entre as distribuições derivadas do modelo totalmente ajustado para as características do paciente, incluindo idade, sexo, raça e histórico de eventos cardiovasculares (seção c.i). O ajuste completo também leva em consideração o status de TFG atualizado pelo tempo dos pacientes ao longo do tempo à medida que progridem no modelo para capturar adequadamente o impacto da doença mais avançada (TFG mais baixa e estágio de DRC mais alto) na mortalidade, um efeito que seria perdido se apenas as características basais do paciente fossem usadas.

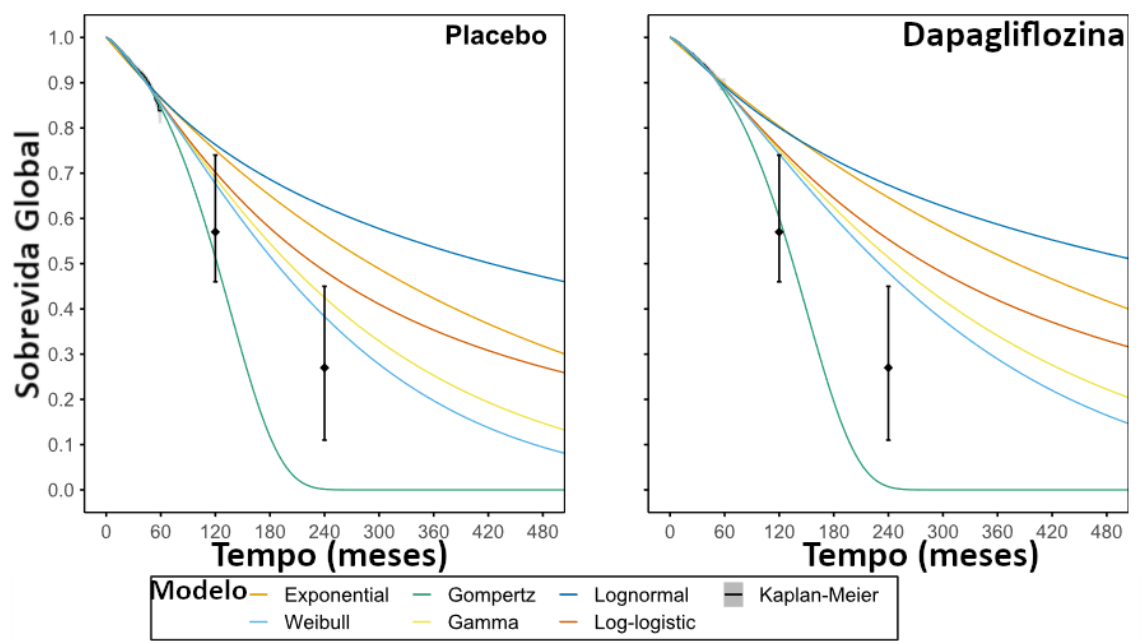
A seleção de distribuição é ainda avaliada por comparação do valor AIC associado (**Tabela 29**). Uma clara diminuição no valor de AIC é observada do modelo nulo (modelo referência) para o tratamento ajustado apenas para o modelo totalmente ajustado para cada distribuição testada. Examinando os resultados para o modelo totalmente ajustado, a distribuição de Gompertz fornece numericamente o melhor ajuste de acordo com o AIC. No entanto, pouca diferença é observada entre os modelos de pontuação mais alta e estes podem ser considerados comparáveis ao avaliar os resultados do modelo. De acordo com a validade prática clínica, a distribuição de Gompertz neste conjunto de dados não produz resultados consistentes com as expectativas clínicas, pois estão bem abaixo dos resultados de elicitación de especialistas. Assim, como as distribuições de maior pontuação são estatisticamente comparáveis, a distribuição Weibull é proposta como a melhor alternativa, passando o mais próximo dos valores médios de elicitación dos especialistas.

Figura 35. Modelagem de sobrevida paramétrica não ajustada no conjunto de dados de CKD unificado.



A estimativa pontual ilustrada indica a mediana (diamante) e o intervalo de confiança de 80% relatados a partir da elicitação de especialistas de sobrevida de 10 e 20 anos em pacientes com doença renal crônica não dependentes de diálise com albuminúria elevada.

Figura 36. Braço de tratamento apenas ajustado para modelagem paramétrica de sobrevida no conjunto de dados do CKD unificado.



A estimativa pontual ilustrada indica a mediana (diamante) e o intervalo de confiança de 80% relatados a partir da elicitaco de especialistas de sobrevida de 10 e 20 anos em pacientes com doença renal crônica não dependentes de diálise com albuminúria elevada.

Tabela 29. Resultados de comparação de ajuste de modelo – AIC.

Distribuição	Ajuste			Diferença†
	Nulo	Tratado	Total	
Gompertz	17408,33	17395,53	16615,07	--
Weibull	17405,87	17392,99	16616,16	1,1
Log-logistica	17407,71	17395,07	16617,44	2,4
Gamma	17406,86	17394,09	16617,65	2,6
Log-normal	17433,83	17423,07	16652,10	37,0
Exponencial	17460,73	17447,88	16663,97	48,9

†A diferença  mostrada entre o modelo totalmente ajustado correspondente e a distribuição que produziu numericamente o valor mínimo de AIC. Essas distribuies dentro de 5 unidades do mínimo podem ser consideradas

equivalentes, e outros métodos considerados para distingui-las. AIC, critério de informação de Akaike; BIC, critério de informação Bayesiano.

b. Investigação na população de RAC baixa

Os dados dos testes de resultados para pacientes com DRC tratados com dapagliflozina compreendem poucos dados em pacientes com RAC baixa e sem diabetes. Apenas os dados do estudo DAPA-CKD incluem resultados para pacientes com DM2 e não-DM2 e apenas 2,5% dos dados são de pacientes com RAC < 200 mg/g. Mais dados estão disponíveis para pacientes com RAC < 200 mg/g do DECLARE_{CKD}, mas, como observado anteriormente, esses pacientes são apenas DM2. As análises foram, portanto, realizadas para estimar os resultados para pacientes não-DM2 na região de RAC baixa.

Dados do DAPA-CKD, onde pacientes com DM2 e não-DM2 estão presentes, foram usados para informar extrapolações para a região da RAC baixa. O objetivo foi avaliar tanto o efeito do tratamento da dapagliflozina versus padrão de tratamento na região de RAC baixa e estimar a diferença nas taxas de eventos em pacientes não-DM2 versus DM2. Esses fatores de ajuste poderiam então ser aplicados aos dados do DECLARE_{CKD} para estimar as taxas para uma proporção não-DM2 dessa população de baixa RAC.

A extrapolação concentrou-se nas taxas de eventos do desfecho primário e seus componentes compostos do DAPA-CKD com eventos suficientes para informar as estimativas de estratificação (**Tabela 30**). A este respeito, apenas o desfecho primário composto, declínio sustentado da TFGe $\geq 50\%$ e doença renal em estágio final, foi analisado. Outros componentes de desfechos compostos individuais dos desfechos primários e secundários, como hospitalização por insuficiência cardíaca, foram considerados insuficientes para informar estimativas, uma vez que os eventos precisariam ser mais estratificados de acordo com o status do DM2 e as taxas estimadas em uma variedade de valores de RAC.

As análises a seguir consideram essas taxas de eventos em função do nível de RAC com ajuste apenas para o braço de tratamento (para estimar o efeito da dapagliflozina versus padrão de tratamento) e status de DM2 (para abordar a lacuna de dados em pacientes não-DM2 na região de RAC baixa). Embora outros parâmetros clínicos provavelmente influenciem as taxas de

eventos (nível de TFGe, idade e etc), eles não são incluídos, pois as contagens de eventos seriam ainda mais reduzidas na estratificação por fatores adicionais.

Tabela 30. Taxas de eventos relatados para o desfecho primário em DAPA-CKD (9)

Desfechos	Dapagliflozina		Padrão de tratamento	
	Eventos/Total	Eventos/100 pacientes ano	Eventos/Total	Eventos/100 pacientes ano
Primário composto	197/2152	4,6	312/2152	7,5
Redução de TFGe > 50%	112/2152	2,6	201/2152	4,8
DRET	109/2152	2,5	161/2152	3,8
Morte por causas renais	2/2152	0,0	6/2152	0,1
Morte por causas cardiovasculares	65/2152	1,4	80/2152	1,7

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; DRET: Doença renal em estágio terminal.

i. Baixa RAC e eficácia do tratamento

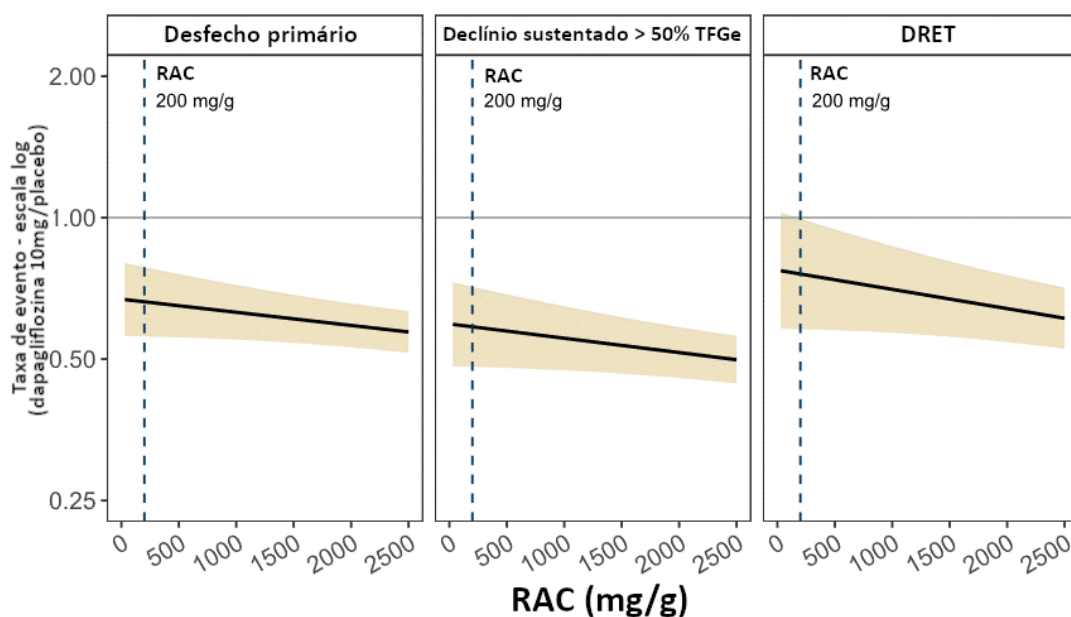
Independentemente do estado de DM2, o efeito da dapagliflozina *versus* padrão de tratamento foi avaliado em função do nível de RAC calculando as taxas de eventos em vários níveis de RAC (Tabela 31). Como uma estimativa de eficácia, a razão da taxa de eventos entre dapagliflozina e padrão de tratamento é plotada (Figura 37), sugerindo que há uma redução significativa esperada (intervalo de incerteza não inclui 1,0) para os desfechos de declínio de TFGe primário e sustentado. Observe que as taxas de eventos para diálise na faixa de RAC baixa são as mais baixas entre os três pontos finais e, correspondentemente, o intervalo de incerteza em torno da razão de taxa é maior.

Tabela 31. Taxas de eventos e razão de taxas, dapagliflozina vs. padrão de tratamento em vários níveis de RAC.

Desfechos	RAC (mg/g)	Padrão de Tratamento	Dapagliflozina 10mg	Razão
Desfecho primário	30	3,40 (3,11 – 3,72)	2,28 (1,87 – 2,78)	0,67 (0,56 – 0,80)
	300	3,87 (3,56 – 4,21)	2,55 (2,11 – 3,07)	0,66 (0,56 – 0,78)
	1000	5,44 (5,08 – 5,82)	3,42 (2,91 – 4,03)	0,63 (0,55 – 0,72)
Declínio sustentado de TFGe > 50%	30	1,87 (1,67 – 2,10)	1,11 (0,85 – 1,44)	0,59 (0,48 – 0,73)
	300	2,17 (1,95 – 2,41)	1,26 (0,98 – 1,62)	0,58 (0,48 – 0,70)
	1000	3,19 (2,92 – 3,48)	1,77 (1,42 – 2,20)	0,55 (0,47 – 0,65)
DRET	30	1,37 (1,21 – 1,56)	1,06 (0,81 – 1,38)	0,77 (0,58 – 1,03)
	300	1,60 (1,42 – 1,81)	1,20 (0,93 – 1,55)	0,75 (0,58 – 0,98)
	1000	2,40 (2,17 – 2,65)	1,69 (1,35 – 2,11)	0,70 (0,57 – 0,87)

RAC: Razão albumina-creatinina; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; DRET: Doença renal em estágio terminal.

Figura 37. Razão de taxa de eventos de dapagliflozina vs. padrão de tratamento de acordo com a RAC inicial.



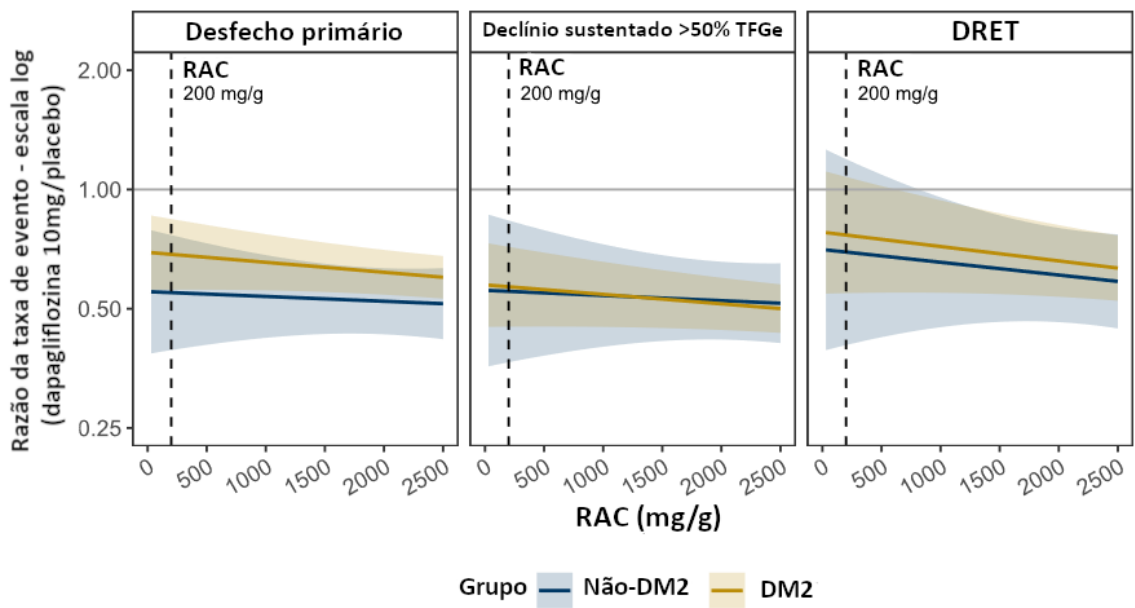
RAC: Razão albumina-creatinina; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; DRET: Doença renal em estágio terminal. As razões de taxa de eventos de ajustes de Poisson são mostradas quando os dados foram estratificados de acordo com o braço de tratamento. A linha vertical tracejada indica o limite de 200 mg/g de RAC para RAC baixa versus elevada. Observe que o eixo vertical está em uma escala logarítmica.

Esses dados sugerem que há evidências de um efeito do tratamento da dapagliflozina em comparação com o padrão de tratamento na redução dos desfechos primários compostos e de declínio sustentado da TFGe na região de RAC baixa, conforme estimado a partir dos dados do estudo DAPA-CKD.

ii. Baixa RAC e eficácia do tratamento estratificada por DM2

O efeito do tratamento da dapagliflozina na região de RAC baixa foi avaliado pelo *status* de DM2. Nesse caso, as taxas de razão são calculadas separadamente para as populações de DM2 e não-DM2 para estimar se o *status* de DM2 teve um efeito mensurável na eficácia do tratamento observada na região de baixa RAC (**Figura 38**). Os valores nos níveis de RAC da amostra são apresentados na **Tabela 32**.

Figura 38. Razões da taxa de eventos de dapagliflozina vs. padrão de tratamento em pacientes com DM2 e não DM2.



RAC: Razão albumina-creatinina; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; DRET: Doença renal em estágio terminal. As razões de taxa de eventos de ajustes de Poisson são mostradas quando os dados foram estratificados de acordo com o braço de tratamento e o status de DM2. A linha vertical tracejada indica o limite de 200 mg/g de RAC para RAC baixa versus elevada. Observe que o eixo vertical está em uma escala logarítmica.

Tabela 32. Taxas de eventos e razão de taxas de dapagliflozina vs. padrão de tratamento em vários níveis de RAC e por status de DM2.

Desfechos	Características baseline	RAC (mg/g)	Razão da taxa de eventos
Desfecho primário	Não-DM2	30	0,55 (0,39 – 0,79)
		300	0,55 (0,40 – 0,75)
		1000	0,54 (0,42 – 0,68)
	DM2	30	0,69 (0,56 – 0,86)
		300	0,68 (0,56 – 0,83)
		1000	0,65 (0,56 – 0,77)
Declínio sustentado de TFGe > 50%	Não-DM2	30	0,56 (0,36 – 0,86)
		300	0,55 (0,37 – 0,82)
		1000	0,54 (0,40 – 0,73)
	DM2	30	0,57 (0,45 – 0,73)
		300	0,57 (0,45 – 0,71)
		1000	0,54 (0,45 – 0,66)
DRET	Não-DM2	30	0,70 (0,39 – 1,26)
		300	0,69 (0,41 – 1,16)
		1000	0,66 (0,45 – 0,96)
	DM2	30	0,78 (0,55 – 1,11)
		300	0,76 (0,55 – 1,06)
		1000	0,72 (0,55 – 0,94)

RAC: Razão albumina-creatinina; DM2: Diabetes *mellitus* tipo 2; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; DRET: Doença renal em estágio terminal.

iii. Fatores de ajuste para análises não-DM2 na região de baixa RAC.

Uma abordagem de análise para pacientes não-DM2 na região de baixa RAC é proposta com base nos resultados das análises nas seções anteriores tomadas em conjunto. O efeito do tratamento da dapagliflozina, como visto na redução das taxas de eventos em comparação com o padrão de tratamento, é mantido na região de RAC baixa, e o efeito do tratamento é aproximadamente equivalente para pacientes com e sem DM2. Para representar esses resultados na análise econômica da saúde, o efeito do tratamento da dapagliflozina é aplicado, conforme será determinado a partir da análise do conjunto de dados geral e unificado de pacientes com DRC, com um fator de ajuste separado para taxas de eventos em pacientes não-DM2 *versus* pacientes com DM2. Essa abordagem permanece uma aproximação com base nos dados disponíveis, pois os desfechos do modelo de interesse (mortalidade por todas as causas, hospitalização por IC e DRT) não puderam ser analisados diretamente para pacientes sem DM2.

A estratificação por braço de tratamento e status DM2 resulta em contagens reduzidas de eventos disponíveis para cálculo e, consequentemente, maior incerteza nas estimativas. Para determinar os fatores de ajuste adequados para uso no modelo, de acordo com a suposição 6.8.3, foram calculadas as taxas gerais de eventos para pacientes não-DM2 *versus* DM2 independentemente do braço de tratamento (**Tabela 33**) para mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca, e para doença renal em estágio terminal. Os fatores de ajuste resultantes de 0,57, 0,30 e 1,00 para mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca e doença renal terminal, respectivamente, são usados como padrões no modelo econômico de saúde.

Tabela 33. Fatores de ajuste para taxas de eventos em pacientes não-DM2 vs. DM2.

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

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

c. Dados de eficácia

i. Mortalidade

Equações paramétricas de sobrevida ajustadas ao conjunto de dados unificado são usadas para estimar a incidência de mortalidade por todas as causas. As variáveis candidatas foram selecionadas para se alinharem com os subgrupos influenciadores nos subgrupos pré-definidos do estudo DAPA-CKD. Estes incluíram idade, sexo, raça, status de DM2, TFGe, RAC, pressão arterial sistólica, história de IC, história de IM), história de acidente vascular cerebral, tabagismo, IMC, hemoglobina, potássio sérico, etiologia de DRC e localização geográfica. O grupo de candidatos inicial foi submetido a um processo de seleção de variável direta condicionado à inclusão do braço de tratamento e TFGe atualizado no tempo, respectivamente, para capturar o impacto da dapagliflozina versus padrão de tratamento e o efeito esperado na mortalidade do aumento da categoria TFGe (ou seja, agravamento do estágio da DRC) sobre a mortalidade. Cada variável candidata é adicionada por sua vez e apenas a variável que leva à maior diminuição no critério de informação de Akaike (AIC) é mantida. O processo é repetido até que nenhuma diminuição adicional do AIC seja alcançada. Os resultados desta análise são mostrados na **Tabela 34**.

Tabela 34. Seleção de variável na análise de dados do estudo DAPA-CKD.

Parâmetros	AIC
Braço de tratamento + TFG _e (categoria)	5207,6
+ Idade	5152,6
+ Histórico de IC	5117,2
+ Hemoglobina	5094,0
+ Raça	5084,2
+ Sexo feminino	5077,9
+ Pressão sistólica sanguínea	5071,3
+ Histórico de IM	5067,8
+ Histórico de AVC	5064,4
+ RAC	5062,5
+ IMC	5061,5
+ Etiologia de glomerulonefrite	5060,5
+ Potássio sanguíneo	5059,8

AIC: Critério de informação Akaike; TFG_e: Taxa de filtração glomerular estimada; IC: Insuficiência cardíaca; IM: Infarto do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral; RAC: Razão albumina-creatinina; IMC: Índice de massa corpórea.

Os resultados mostram o AIC associado ao modelo base (braço de tratamento e categoria TFG_e) e o AIC mínimo resultante alcançado com cada rodada subsequente de seleção direta por adição das variáveis indicadas. Nenhuma diminuição adicional no AIC foi observada para adição de parâmetros testados, como região geográfica ou status de DM2.

O precedente dessa análise serviu de modelo para a ampla análise populacional do conjunto de dados unificado. Nem todos os parâmetros foram aplicáveis à ampla análise da população. No estudo DECLARE TIMI 58 (do qual o conjunto de dados DECLARE_{CKD} é derivado), como o status de DRC não era um critério de inclusão, não foram coletados dados sobre a etiologia da DRC. Além disso, o status de DM2 não foi considerado entre as variáveis candidatas devido ao desequilíbrio no conjunto unificado introduzido pela fusão dos dados do DECLARE_{CKD} em que todos os pacientes deveriam ter DM2.

As parametrizações para as equações de mortalidade ajustadas são mostradas na **Tabela 35**, e as equações de sobrevida específicas de subgrupos não ajustadas são relatadas no ANEXO 9. Os estágios 3A e 3B da DRC (TFGe 30-60 mL/min/1,73m²) foram agrupados para análise para aumentar o poder estatístico, pois houve pouca diferenciação observada nos desfechos entre pacientes com DRC estágio 3A e 3B em DAPA-CKD. As parametrizações também estão disponíveis para distribuições exponencial, Gompertz, lognormal, log-logística e gama (ANEXO 9) Conforme descrito acima (seção i), a distribuição Weibull é recomendada como a análise de caso base mais apropriada.

Tabela 35. Parametrizações de equações de sobrevida paramétricas para mortalidade por todas as causas ajustadas (weibull).

Covariável	Coeficiente (IC 95%)	p-valor
Forma	1,2960 (1,2063 - 1,3858)	<0,001
Razão	32709,8 (-2339,3 - 67758,8)	0,067
Dapagliflozina	0,2017 (0,0928 - 0,3106)	<0,001
Idade	-0,0286 (-0,0356 - -0,0215)	<0,001
Feminino	0,1531 (0,0278 - 0,2785)	0,008
Raça: Negro ou afrodescendente	-0,4742 (-0,784 - -0,1644)	0,001
Raça: Caucasiano	-0,3886 (-0,5821 - -0,1951)	<0,001
Raça: Outra	-0,6468 (-0,9157 - -0,3778)	<0,001
IMC	0,0039 (-0,0057 - 0,0135)	0,214
TFGe < 15	-1,0794 (-1,4667 - -0,6921)	<0,001
TFGe 15 – 30	-0,4876 (-0,7164 - -0,2588)	<0,001
TFGe 30 – 60	-0,1410 (-0,2756 - -0,0064)	0,020
Hemoglobina	0,0577 (0,0203 - 0,0951)	0,001
Pressão sistólica sanguínea	-6,578E-04 (-3,845E-03 - 2.529E-03)	0,343
Potássio	0,0428 (-0,0666 - 0,1521)	0,222
IC prévia	-0,5502 (-0,6856 - -0,4148)	<0,001
IM prévio	-0,3289 (-0,4554 - -0,2024)	<0,001
AVC prévio	-0,3873 (-0,5528 - -0,2219)	<0,001
DAPA-CKD	0,1129 (-0,0536 - 0,2793)	0,092
AIC	16616,16	

IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de massa corpórea; TFGe: Taxa de filtração glomerular; IM: Infarto do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral; AIC: Critério de informação Akaike.

O modelo foi alterado para garantir que o risco de mortalidade por ciclo seja tão alto quanto para a população geral pareada por idade e sexo no Brasil. O risco por ciclo de mortalidade da população geral é comparado com o risco de mortalidade gerado pela equação de sobrevivência e é aplicada a maior das duas probabilidades.

A distribuição Weibull recomendada para a análise do caso base é parametrizada aqui como um modelo de tempo de falha acelerado. Assim, os coeficientes com valores positivos estarão associados à diminuição do risco (aumento da sobrevida). Observe que essa relação é invertida em modelos de risco proporcional, como aqueles que usam distribuições de Gompertz e gama, nos quais os coeficientes negativos estão associados a um risco reduzido. Os parâmetros associados à diminuição do risco foram tratamento com dapagliflozina, sexo feminino, aumento do IMC, aumento da hemoglobina basal, aumento do potássio sérico basal e presença no estudo DAPA-CKD (em relação aos dados DECLARE_{CKD}). Esses resultados são consistentes com as expectativas dos dados relatados, pois a análise do estudo indicou um benefício de sobrevida com dapagliflozina. (9) A melhora da sobrevida associada ao aumento do IMC é consistente com outros estudos sobre o paradoxo da obesidade, nos quais melhorias na sobrevida foram associadas ao aumento do IMC em pacientes com condições crônicas, incluindo DRC. (83) Finalmente, a melhora na sobrevida associada ao estudo DAPA-CKD é consistente com a análise geral de sobrevida (ver seção 2). Embora o estudo DAPA-CKD consistisse em uma proporção maior de pacientes com estágio mais avançado de DRC, o perfil de sobrevida não ajustado sugere que a sobrevida neste estudo foi maior do que a do conjunto de dados DECLARE_{CKD} (**Figura 32**) e que essa diferença não é explicada apenas pelo critério de inclusão do DM2 do estudo DECLARE TIMI 58 (**Figura 33**). Outros parâmetros associados ao risco aumentado são consistentes com as expectativas clínicas, incluindo diminuição da função TFGe (em relação ao nível mais alto), histórico de IC, IM ou acidente vascular cerebral, aumento da idade e aumento da pressão arterial sistólica. Aqueles menos claros (raça em relação ao asiático, aumento do potássio sérico) podem justificar um estudo mais aprofundado neste grupo de pacientes. A magnitude dos coeficientes não pode ser comparada diretamente, pois consistem em uma combinação de variáveis categóricas e contínuas.

ii. Hospitalização por insuficiência cardíaca

Os EEGs são usados para prever a incidência de eventos de hospitalização por insuficiência cardíaca e foram desenvolvidos usando o conjunto de dados unificado (*pooled* DAPA-CKD e DECLARE_{CKD}). O mesmo processo de seleção direta do mesmo conjunto de variáveis candidatas usado para a modelagem de sobrevivência foi empregado para identificar parâmetros relevantes para os EEGs. A principal diferença foi que o impacto da adição de parâmetros foi avaliado por meio da quase verossimilhança sob o critério de informação do modelo de independência como a métrica comparável ao AIC para comparação GEE. Os resultados da parametrização das equações de estimativa ajustadas para hospitalização por insuficiência cardíaca são apresentados na **Tabela 36**.

Tabela 36. Equações de estimativa generalizada ajustadas que predizem eventos de hospitalização por insuficiência cardíaca no modelo.

Covariável	Coeficiente (IC 95%)	p-valor
<i>Intercept</i>	-10,514 (-12,508, -12,508)	<0,001
Dapagliflozina	-0,444 (-0,645, -0,645)	<0,001
Idade	0,040 (0,027, 0,027)	<0,001
IMC	0,049 (0,033, 0,033)	<0,001
Raça: Negro ou afrodescendente	0,457 (-0,065, -0,065)	0,086
Raça: Caucasiano	0,371 (-0,005, -0,005)	0,053
Raça: Outra	-0,478 (-1,240, -1,240)	0,218
Tabagismo	0,620 (0,364, 0,364)	<0,001
TFGe < 15	1,056 (0,225, 0,225)	0,013
TFGe 15 – 30	0,914 (0,492, 0,492)	<0,001
TFGe 30 – 60	0,350 (0,088, 0,088)	0,009
RAC A2	0,837 (0,412, 0,412)	<0,001
RAC A3	1,269 (0,829, 0,829)	<0,001
Potássio	-0,337 (-0,542, -0,542)	0,001

Hemoglobina	-0,131 (-0,203, -0,203)	<0,001
IC prévia	1,414 (1,200, 1,200)	<0,001
IM prévio	0,414 (0,137, 0,137)	0,003
AVC prévio	0,534 (0,312, 0,312)	<0,001
DAPA-CKD	-0,786 (-1,137, -1,137)	<0,001

IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de massa corpórea; TFG_e: Taxa de filtração glomerular; IM: Infarto do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral; RAC: Razão albumina-creatinina.

Os coeficientes do modelo representam as probabilidades logarítmicas do resultado para uma mudança de unidade no parâmetro correspondente. Com base nisso, a diminuição das chances de um evento de hospitalização por insuficiência cardíaca está associada ao tratamento com dapagliflozina versus padrão de tratamento, raça outra (em comparação com a raça asiática), aumento do potássio sérico, aumento da hemoglobina e dados originados do estudo DAPA-CKD em comparação com os dados do DECLARE_{CKD}. Em contraste, o aumento da idade, da pressão arterial sistólica e do IMC, além do tabagismo, qualquer categoria de TFG_e pior que a mais alta, qualquer categoria de RAC pior que a referência e qualquer história de eventos cardiovasculares (IC, IM ou acidente vascular cerebral) foi associada a aumento das chances de eventos de HHF. Tal como acontece com os resultados da modelagem de sobrevivência, a magnitude dos coeficientes não pode ser comparada para avaliar sua importância relativa para hospitalização por insuficiência cardíaca.

iii. Transições dos estados de saúde de DRC

As matrizes de transição específicas do tratamento foram derivadas dos dados de ensaios clínicos de acordo com a população (RAC baixa ou elevada) que está sendo considerada. Os dados que informam essas transições vieram dos ensaios clínicos (DAPA-CKD e DECLARE_{CKD}) e foram complementados com valores relatados na literatura, conforme descrito abaixo.

Para a análise de RAC elevada, as matrizes de transição foram derivadas de dados de ensaios clínicos DAPA-CKD. A partir da análise clínica dos dados, um ponto de inflexão foi observado em 4 meses, onde a trajetória de mudança de TFG_e foi observada para o braço de tratamento com

dapagliflozina. (9) No acompanhamento inicial, uma queda na TFGe média é observada, como foi observado para outros medicamentos na classe SGLT2. (84,61) Essa diminuição é seguida por um aumento nominal na TFGe média e uma diminuição quase linear de menor inclinação (indicando progressão mais lenta) do que o braço de tratamento com tratamento padrão. Para modelar as transições, matrizes separadas foram, portanto, derivadas para o período de até 4 meses e 5 meses em diante para os dois braços de tratamento separadamente para representar as diferenças na progressão da doença antes da TRS. Para refletir melhor o manejo clínico de pacientes em TRS, uma revisão sistemática da literatura de 101 estudos foi usada para informar essas transições. (85) Conforme descrito anteriormente (seção 6.7.2), os dados do estudo não incluem diagnósticos mensais do estágio de DRC e os estados de saúde no modelo representam a categorização dos valores de TFGe em bandas típicas de um paciente em um determinado estágio (por exemplo, estágio 3a de DRC, TFGe 45- 60ml/min/1,73m²).

As transições para a população de RAC elevada são apresentadas para os braços de tratamento com dapagliflozina (**Tabela 37**) e padrão de tratamento (**Tabela 38**). Para permanecer consistente com os dados do estudo, o modelo também inclui a taxa de insuficiência renal terminal calculada ao longo do estudo. Se as taxas de doença renal terminal decorrentes da aplicação das matrizes de transição excederem a taxa determinada a partir dos dados do teste, essa taxa será limitada ao valor do teste.

Uma abordagem semelhante foi usada para pacientes com RAC baixa < 200 mg/g. Esses pacientes são em grande parte derivados da população do estudo DECLARE_{CKD}, um grupo que também está em estágios iniciais de DRC (conforme estimado a partir da TFGe) em comparação com a população do estudo DAPA-CKD. Com base no feedback do médico especialista, os dados do DECLARE_{CKD} foram usados para informar a progressão da doença (probabilidades de transição) até CKD3b (TFGe > 30 ml/min/1,73m²) e, posteriormente, as probabilidades de transição de DAPA-CKD são usadas, uma vez que são consideradas para refletir melhor o manejo clínico e as expectativas em pacientes cuja função renal tenha diminuído para menos de 30 ml/min/1,73m². Assim como na análise de RAC elevada, aplica-se a mesma estratificação de matrizes de 0 a 4 meses e de 5 meses em diante, assim como as probabilidades de transição da revisão sistemática da literatura para pacientes em TRS. As matrizes de transição para a população de RAC baixa são apresentadas para os braços de tratamento com dapagliflozina (**Tabela 39**) e tratamento padrão (**Tabela 40**).

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 TFGe foram derivadas usando dados de contagem de transição mensal assumindo a última observação realizada (ou seja, os pacientes foram considerados como permanecendo em um estágio de DRC até uma observação indicando que eles se mudaram). A contagem de pacientes para cada transição de estado segue uma probabilidade multinomial, pois há um total de 8 estados possíveis (DRC 1, 2, 3a, 3b, 4, 5 [pré-TRS], doença renal em estágio terminal). Para probabilidades anteriores, uma distribuição de probabilidade Dirichlet plana é aplicada, onde cada transição tem um valor de “1” (como o número inteiro mais baixo, contagem diferente de zero para cada combinação de/para estado). As probabilidades de transição foram calculadas usando o framework de inferência Bayesian Using Gibbs Sampling (BUGS) com o software WinBUGS v1.4.3 da Unidade de Bioestatística do Conselho de Pesquisa Médica da Universidade de Cambridge.

O processo que gera essas probabilidades pode criar artefatos onde os dados estão ausentes ou são mínimos; onde uma transição não foi observada nos dados, o uso do valor de 1 nos priores não informativos pode distorcer a estimativa de probabilidade resultante para cima. O uso de priores menores que 1 tem um impacto adverso nas transições onde há dados abundantes. Deve-se notar que, embora algumas probabilidades possam parecer implausíveis (ou seja, uma maior que a outra), sua magnitude é menor em comparação com outras probabilidades mais alinhadas às expectativas clínicas.

Tabela 37. Matriz de transição DRC – Dapagliflozina + Padrão de tratamento – Média (EP) – Análise de RAC elevada.

Média (EP)		Para								Referência
		DRC 1	DRC 2	DRC 3a	DRC 3b	DRC 4	DRC 5	Diálise	Transplante renal	
Mes 0-4										
D _u	DRC 1	0,586 (0,076)	0,219 (0,064)	0,049 (0,033)	0,049 (0,033)	0,024 (0,024)	0,024 (0,024)	0,024 (0,024)	0,025 (0,024)	DAPA-CKD (9)
	DRC 2	0,018 (0,005)	0,709 (0,016)	0,246 (0,015)	0,019 (0,005)	0,003 (0,002)	0,003 (0,002)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	
	DRC 3a	0,001 (0,001)	0,079 (0,006)	0,749 (0,009)	0,162 (0,008)	0,008 (0,002)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 3b	0,001 (0,000)	0,005 (0,001)	0,079 (0,004)	0,812 (0,006)	0,102 (0,005)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 4	0,001 (0,001)	0,003 (0,001)	0,006 (0,002)	0,143 (0,008)	0,843 (0,008)	0,004 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,000)	Sugrue <i>et al.</i> , 2019 (85)
	DRC 5	0,063 (0,060)	0,125 (0,080)	0,062 (0,058)	0,124 (0,080)	0,375 (0,118)	0,125 (0,080)	0,063 (0,059)	0,062 (0,059)	
	Diálise	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,099)	0,005 (0,001)	
	Transplante renal	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,001)	0,993 (0,099)	
Mes 5 e subsequentes										
D _u	DRC 1	0,891 (0,017)	0,070 (0,014)	0,009 (0,005)	0,015 (0,007)	0,006 (0,004)	0,003 (0,003)	0,003 (0,003)	0,003 (0,003)	DAPA-CKD (9)
	DRC 2	0,005 (0,001)	0,909 (0,004)	0,078 (0,004)	0,006 (0,001)	0,002 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 3a	0,001 (0,000)	0,025 (0,001)	0,913 (0,003)	0,059 (0,002)	0,002 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 3b	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,025 (0,001)	0,938 (0,002)	0,035 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 4	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,035 (0,002)	0,952 (0,002)	0,010 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	Sugrue <i>et al.</i> , 2019 (85)
	DRC 5	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,002 (0,001)	0,001 (0,001)	0,027 (0,005)	0,920 (0,008)	0,045 (0,006)	0,002 (0,001)	
	Diálise	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,099)	0,005 (0,001)	
	Transplante renal	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,001)	0,993 (0,099)	

EP: Erro padrão; DRC: Doença renal crônica.

Tabela 38. Matriz de transição DRC – Placebo + Padrão de tratamento – Média (SE) – Análise de RAC elevada.

Média (EP)		Para								Referência
		DRC 1	DRC 2	DRC 3a	DRC 3b	DRC 4	DRC 5	Diálise	Transplante renal	
Mes 0-4										
De	DRC 1	0,375 (0,084)	0,313 (0,081)	0,156 (0,064)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	DAPA-CKD (9)
	DRC 2	0,009 (0,003)	0,770 (0,014)	0,195 (0,013)	0,016 (0,004)	0,004 (0,002)	0,002 (0,002)	0,002 (0,002)	0,001 (0,001)	
	DRC 3a	0,002 (0,001)	0,070 (0,005)	0,774 (0,009)	0,149 (0,007)	0,004 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 3b	0,002 (0,001)	0,004 (0,001)	0,084 (0,005)	0,826 (0,006)	0,082 (0,005)	0,001 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 4	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,005 (0,002)	0,127 (0,008)	0,856 (0,009)	0,007 (0,002)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	
	DRC 5	0,043 (0,041)	0,174 (0,077)	0,043 (0,042)	0,044 (0,042)	0,175 (0,077)	0,348 (0,097)	0,130 (0,068)	0,043 (0,041)	
	Diálise	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,099)	0,005 (0,001)	Sugrue et al., 2019 (85)
	Transplante renal	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,001)	0,993 (0,099)	
Mes 5 e subsequentes										
De	DRC 1	0,884 (0,020)	0,075 (0,016)	0,015 (0,007)	0,011 (0,006)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	DAPA-CKD (9)
	DRC 2	0,004 (0,001)	0,915 (0,004)	0,072 (0,004)	0,008 (0,001)	0,002 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 3a	0,000 (0,000)	0,023 (0,001)	0,910 (0,003)	0,064 (0,002)	0,003 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 3b	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,026 (0,001)	0,931 (0,002)	0,041 (0,001)	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 4	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,001 (0,000)	0,028 (0,001)	0,954 (0,002)	0,014 (0,001)	0,002 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 5	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,038 (0,005)	0,910 (0,008)	0,044 (0,005)	0,003 (0,002)	
	Diálise	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,099)	0,005 (0,001)	Sugrue et al., 2019 (85)
	Transplante renal	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,001)	0,993 (0,099)	

EP: Erro padrão; DRC: Doença renal crônica.

Tabela 39. Matriz de transição DRC – Dapagliflozina + Padrão de tratamento – Média (SE) – Análise de RAC baixa.

Média (EP)		Para								Referência
		DRC 1	DRC 2	DRC 3a	DRC 3b	DRC 4	DRC 5	Diálise	Transplante renal	
Meses 0-4										
D _e	DRC 1	0,998 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	DECLARE _{CKD}
	DRC 2	0,000 (0,000)	0,998 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 3a	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,993 (0,002)	0,002 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	
	DRC 3b	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	0,012 (0,007)	0,965 (0,012)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	
	DRC 4	0,001 (0,001)	0,003 (0,001)	0,006 (0,002)	0,143 (0,008)	0,843 (0,008)	0,004 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,000)	DAPA-CKD (9)
	DRC 5	0,063 (0,060)	0,125 (0,080)	0,062 (0,058)	0,124 (0,080)	0,375 (0,118)	0,125 (0,080)	0,063 (0,059)	0,062 (0,059)	
	Diálise	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,100)	0,005 (0,000)	Sugrue <i>et al.</i> , 2019 (85)
	Transplante renal	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,001)	0,993 (0,099)	
Meses 5 e subsequentes										
D _e	DRC 1	0,970 (0,001)	0,029 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	DECLARE _{CKD}
	DRC 2	0,012 (0,001)	0,971 (0,001)	0,015 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 3a	0,001 (0,000)	0,029 (0,001)	0,950 (0,002)	0,019 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 3b	0,001 (0,001)	0,007 (0,001)	0,038 (0,003)	0,947 (0,004)	0,006 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	
	DRC 4	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,035 (0,002)	0,952 (0,002)	0,010 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	DAPA-CKD (9)
	DRC 5	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,002 (0,001)	0,001 (0,001)	0,027 (0,005)	0,920 (0,008)	0,045 (0,006)	0,002 (0,001)	
	Diálise	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,100)	0,005 (0,000)	Sugrue <i>et al.</i> , 2019 (85)
	Transplante renal	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,001)	0,993 (0,099)	

EP: Erro padrão; DRC: Doença renal crônica.

Tabela 40. Matriz de transição DRC – Placebo + Padrão de tratamento – Média (SE) – Análise de RAC baixa.

Média (EP)	Para								Referência	
	DRC 1	DRC 2	DRC 3a	DRC 3b	DRC 4	DRC 5	Diálise	Transplante renal		
Meses 0-4										
D ^e	DRC 1	0,997 (0,001)	0,001 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	DECLARE _{CKD}	
	DRC 2	0,000 (0,000)	0,998 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)		
	DRC 3a	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,995 (0,002)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)		
	DRC 3b	0,004 (0,004)	0,008 (0,005)	0,008 (0,005)	0,965 (0,011)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)		
	DRC 4	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,005 (0,002)	0,127 (0,008)	0,856 (0,009)	0,007 (0,002)	0,001 (0,001)	DAPA-CKD (9)	
	DRC 5	0,043 (0,041)	0,174 (0,077)	0,043 (0,042)	0,044 (0,042)	0,175 (0,077)	0,348 (0,097)	0,130 (0,068)		0,043 (0,041)
	Diálise	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,100)	0,005 (0,000)	Sugrue <i>et al.</i> , 2019 (85)
	Transplante renal	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,001)	0,993 (0,099)	
Mes 5 e subsequentes										
D ^e	DRC 1	0,970 (0,001)	0,029 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	DECLARE _{CKD}	
	DRC 2	0,011 (0,001)	0,969 (0,001)	0,018 (0,001)	0,002 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)		0,000 (0,000)
	DRC 3a	0,001 (0,000)	0,033 (0,001)	0,942 (0,002)	0,023 (0,001)	0,001 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)		0,000 (0,000)
	DRC 3b	0,001 (0,001)	0,007 (0,001)	0,041 (0,003)	0,941 (0,004)	0,010 (0,001)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)		0,000 (0,000)
	DRC 4	0,000 (0,000)	0,001 (0,000)	0,001 (0,000)	0,028 (0,001)	0,954 (0,002)	0,014 (0,001)	0,002 (0,000)	0,000 (0,000)	DAPA-CKD (9)
	DRC 5	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,038 (0,005)	0,910 (0,008)	0,044 (0,005)	0,003 (0,002)	
	Diálise	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,995 (0,100)	0,005 (0,000)	Sugrue <i>et al.</i> , 2019 (85)
	Transplante renal	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,007 (0,001)	0,993 (0,099)	

EP: Erro padrão; DRC: Doença renal crônica.

d. Descontinuação do tratamento

Os dados de descontinuação são derivados do ensaio clínico DAPA-CKD, com uma taxa constante de descontinuação aplicada a todos os pacientes que recebem tratamento com dapagliflozina em cada ciclo modelado. Após a descontinuação da dapagliflozina, os pacientes são modelados de acordo com os pacientes tratados com padrão de tratamento, ou seja, os pacientes descontinuados estão sujeitos aos mesmos riscos de eventos, custos e decréscimos de utilidade que os pacientes do braço de controle. A probabilidade anual padrão de interrupção do tratamento é de 0,0617 (erro padrão: 0,0102).

e. Eventos adversos relacionados

As probabilidades de eventos adversos graves são avaliadas em função do número de eventos observados e do tempo do paciente em risco. As taxas de eventos específicos do tratamento são especificadas para pacientes que recebem dapagliflozina ou padrão de tratamento. Os pacientes que descontinuem o tratamento com dapagliflozina estão sujeitos ao risco de eventos adversos associados ao braço do padrão de tratamento de DAPA-CKD. O modelo inclui depleção de volume, grandes eventos hipoglicêmicos, fraturas, cetoacidose diabética e amputação como eventos adversos. A lesão renal aguda não foi analisada na ampla população, conjunto de dados unificado, uma vez que não foi um desfecho adjudicado no estudo DECLARE TIMI 58. A probabilidade anual de ocorrência de eventos adversos é mostrada na **Tabela 41**.

Tabela 41. Probabilidade anual de eventos adversos.

Parâmetros	Média (EP)	Referência
Dapagliflozina – Eventos adversos		
Hipovolemia	0,031 (0,004)	DAPA-CKD (9)
Eventos hiperglicêmicos	0,003 (0,001)	
Fraturas	0,020 (0,003)	
Cetoacidose diabética	0,000 (0,000)	
Amputação	0,009 (0,002)	
Padrão de tratamento – Eventos adversos		
Hipovolemia	0,021 (0,003)	DAPA-CKD (9)
Eventos hiperglicêmicos	0,006 (0,002)	
Fraturas	0,016 (0,003)	
Cetoacidose diabética	0,000 (0,000)	
Amputação	0,010 (0,002)	

EP: Erro padrão.

f. Utilidades

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 (**Tabela 42**). 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.

Para dados de utilidade provenientes de DAPA-CKD, as estimativas foram derivadas de uma análise agrupada de dados de pacientes individuais. Modelos lineares de regressão de efeitos mistos foram ajustados para prever os decréscimos de utilidade relatados pelo paciente derivados de questionários EQ-5D-5L, que foram coletados ao longo do estudo. Modelos de

efeitos mistos foram usados para contabilizar medidas repetidas e correlação intra-paciente ajustada para estágio de DRC, hospitalização por insuficiência cardíaca e a incidência de eventos adversos. As respostas EQ-5D-5L foram mapeadas para EQ-5D-3L aplicando a função de mapeamento desenvolvida por van Hout *et al.*, 2012. (86) As respostas foram então convertidas em pontuações de índice de utilidade usando valores de utilidade publicados no Reino Unido para estados de saúde EQ-5D, derivados usando o método de troca de tempo descrito em Dolan *et al.*, 1997. (87)

Tabela 42. Dados de utilidade.

	Literatura		DAPA-CKD
	Média (EP)	Referência	Média (EP)
Utilidade dos estados de saúde			
DRC 1	0,85 (0,09)	Jesky <i>et al.</i> , 2016 (88)	0,77 (0,005)
DRC 2	0,85 (0,09)	Jesky <i>et al.</i> , 2016 (88)	0,77 (0,005)
DRC 3a	0,80 (0,08)	Jesky <i>et al.</i> , 2016 (88)	0,77 (0,005)
DRC 3b	0,80 (0,08)	Jesky <i>et al.</i> , 2016 (88)	0,77 (0,005)
DRC 4	0,74 (0,07)	Jesky <i>et al.</i> , 2016 (88)	0,76 (0,006)
DRC 5 (pré-TRS)	0,73 (0,07)	Jesky <i>et al.</i> , 2016 (88)	0,73 (0,010)
Dialise	0,47 (0,05)	Lee <i>et al.</i> , 2005 (89)	0,68 (0,014)
Transplante	0,71 (0,07)	Lee <i>et al.</i> , 2005 (89)	0,71 (0,07)
Desutilidade dos eventos			
Hospitalização por IC	0,09 (0,01)	Briggs <i>et al.</i> , 2016 (90)	0,09 (0,037)
Decréscimos de utilidade por EA			
Hipovolemia	0,05 (0,01)	DAPA-HF trial (91)	0,05 (0,01)
Hipoglicemia	0,01 (0,00)	Beaudet <i>et al.</i> , 2014 (92), Currie <i>et al.</i> , 2006 (93)	0,01 (0,00)
Fraturas	0,15 (0,03)	DAPA-HF trial (91)	0,09 (0,032)

	Literatura		DAPA-CKD
	Média (EP)	Referência	Média (EP)
Cetoacidose diabética	0,01 (0,010)	Peasgood <i>et al.</i> , 2016 (94)	0,01 (0,010)
Amputação	0,28 (0,05)	UKPDS 62 (95), Beaudet <i>et al.</i> , 2014 (92)	0,25 (0,050)

ANEXO 11. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses - autores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de	Sim ☐ Não ☒

artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

25 de janeiro de 2022

Leticia Lucia dos Santos Dias

Assinatura

Nome: Leticia Lucia dos Santos Dias	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em	Sim ☐ Não ☒

congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

25 de janeiro de 2022



Assinatura

Nome: Gabriel Leonel Marasco

Instituição: Origin Health Company

1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade,

Sim ☐

instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒

8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

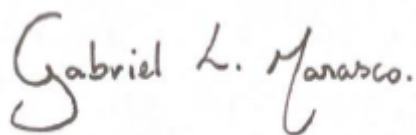
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R:Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

25 de janeiro de 2022



Assinatura

Declaração de conflitos de interesses - revisores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.

- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome:Karynna Pimentel Viana	
Instituição:AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☐
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒

4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☐

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

3				

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

26/01/2022

Karynna B. Montenegro Teixeira

Assinatura

Nome:Cinthia Montenegro Teixeira	
Instituição:AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☒ Não ☐
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒

6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☐

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.

- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

26/01/2022

Assinatura

Cinthia Montenegro Teixeira

Assinatura

Nome: Beatriz Untem

Instituição:AstraZeneca

1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?

Sim ☐

Não ☐

2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?

Sim ☐

Não ☒

3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?

Sim ☐

Não ☒

4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☐

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

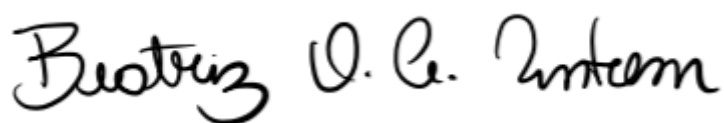
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R:Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

26/01/2022



Assinatura