



Brasília, DF | dezembro de 2025

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1.067

Dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão

2025 Ministério da Saúde.

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

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

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da

Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br> E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP

Altacílio Aparecido Nunes

Andrea Queiróz Ungari

Antonio Pazin Filho

Leonardo Régis Leira Pereira

#### **Revisão Técnica**

Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Nayara Castelano Brito

Cecília Menezes Farinasso

#### **Perspectiva do Paciente**

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Marina Kuebler Silva

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

#### **Análise Qualitativa de Consulta Pública**

CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Marina Kuebler Silva

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Andrea Brígida de Souza

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aline do Nascimento

#### **Estudo de Patentes**

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Aline do Nascimento

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte)

dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

## **Lista de tabelas**

<b>Tabela 1.</b> Resumo dos desfechos primários e secundários dos três ensaios clínico selecionados na revisão sistemática (Estudo DELIVER, PRESERVED-HF e DETERMINE-PRESERVED).....	25
<b>Tabela 2.</b> Custos anuais considerados na análise de custo-utilidade.....	29
<b>Tabela 3.</b> Resultados da ACU, considerando-se a incorporação da dapagliflozina para tratamento da IC com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada. ....	30
<b>Tabela 4.</b> Cálculo da população estimada para a análise de impacto orçamentário.....	33
<b>Tabela 5.</b> Market-share considerados no caso-base e nos cenários alternativos.....	34
<b>Tabela 6.</b> Impacto orçamentário (IO) para cada um dos grupos e incremental, no caso-base (10% ao ano de difusão), considerando-se a incorporação da dapagliflozina para pacientes com IC e FE ligeiramente reduzida ou preservada.....	35
<b>Tabela 7.</b> Impacto orçamentário total e incremental no cenário conservador da incorporação da dapagliflozina para pacientes com IC e FE ligeiramente reduzida ou preservada.....	35
<b>Tabela 8.</b> Impacto orçamentário total e incremental no cenário agressivo da incorporação da dapagliflozina para pacientes com IC e FE ligeiramente reduzida ou preservada. ....	36
<b>Tabela 9.</b> Impacto orçamentário incremental referente à adição de dapagliflozina ao tratamento padrão de pacientes apresentando IC com FE preservada ou ligeiramente reduzida, considerando-se os cenários propostos.....	36
<b>Tabela 10.</b> Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 26/2025 .....	43

## **Lista de quadros**

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	14
<b>Quadro 2.</b> Posologia e Custos do tratamento. ....	16
<b>Quadro 3.</b> Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study types [tipos de estudos]) elaborada pelo demandante. ....	16
<b>Quadro 4.</b> Estratégia de busca nas plataformas consultadas. ....	17
<b>Quadro 5.</b> Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.....	23
<b>Quadro 6.</b> Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	27
<b>Quadro 7.</b> Parâmetros de prevalência e market share empregados nas análises de impacto orçamentário de relatórios de recomendação da Conitec recentes sobre a incorporação de tecnologias para tratamento da IC. ....	33
<b>Quadro 8.</b> Quadro demonstrativo das coortes anuais com a população elegível/ano, para acompanhamento dos pacientes na análise de impacto orçamentário. ....	34
<b>Quadro 9:</b> Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV.....	39
<b>Quadro 10.</b> Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada para o tratamento de insuficiência cardíaca (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão na CP 26/2025.....	44
<b>Quadro 11.</b> Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades da tecnologia avaliada na CP 26/2025. ....	45
<b>Quadro 12.</b> Trechos ilustrativos sobre experiência acerca dos efeitos positivos de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para o tratamento de insuficiência cardíaca (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão na CP 26/2025. ....	47
<b>Quadro 13.</b> Trechos ilustrativos experiência dos participantes sobre efeitos negativos relacionados a outras tecnologias citadas pelos respondentes para o tratamento de insuficiência cardíaca (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão na CP 26/2025. ....	48

## **Lista de figuras**

<b>Figura 1.</b> Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.....	18
<b>Figura 2.</b> Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2.....	23
<b>Figura 3.</b> Estrutura completa do modelo econômico.....	30
<b>Figura 4.</b> Gráfico de Tornado da análise de sensibilidade da ACU, avaliando a incorporação da dapagliflozina para tratamento da IC com FE ligeiramente reduzida ou preservada.....	31
<b>Figura 5.</b> Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística da ACU, considerando-se a incorporação da dapagliflozina para tratamento da IC com FE ligeiramente reduzida ou preservada. Análise de Sensibilidade Probabilística.....	31
<b>Figura 6.</b> Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.....	47

## Sumário

### SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO .....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	9
4.	INTRODUÇÃO .....	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	12
4.2	Diagnóstico da IC com FEVE > 40%.....	13
4.3	Tratamento recomendado.....	13
4.4	Disponibilidade Atual no SUS.....	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
5.1	Descrição da tecnologia.....	14
6.	PREÇO PROPOSTO .....	16
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	16
8.	RESULTADOS DA BUSCA.....	17
9.	DESCRÍÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	18
10.	ANÁLISE DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	23
11.	ANÁLISE CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS .....	24
11.1	Recomendações de agências de ATS e outros órgãos governamentais.....	26
12.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	27
12.1	Avaliação econômica .....	27
12.2	Análise de sensibilidade.....	30
12.3	Análise crítica da Avaliação Econômica .....	32
12.4	Análise de impacto orçamentário.....	32
12.5	População elegível .....	32
12.6	Market-share .....	34
12.7	Resultados.....	35
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	38
14.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	38
15.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	40
16.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL.....	41
17.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	42
18.	CONSULTA PÚBLICA.....	42
19.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO FINAL.....	52
20.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....	53
21.	REFERÊNCIAS .....	54
	APÊNDICE 1 – ESTUDO DE PATENTES .....	58

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências apresentadas pela AstraZeneca, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A elaboração deste relatório é resultado da parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Nats do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** dapagliflozina em comprimido de 10 mg.

**Indicação:** Pacientes adultos com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE > 40%) e classe funcional NYHA II a IV em uso de terapia padrão.

**Demandante:** AstraZeneca do Brasil Ltda.

**Introdução:** A IC representa um importante problema de saúde pública dada, sendo geralmente classificada como FEVE reduzida (ICFEr), levemente reduzida (ICFElr) e preservada (ICFEP). Estima-se que quase metade das IC sejam do tipo ICFElr e ICFEP em que a FEVE é maior que 40%. Estudos mostram que os pacientes com IC em ambos os grupos (ICFEP e ICFEr) apresentam desfechos clínicos e prognósticos semelhantes, enquanto outros mostram que pacientes com ICFEP apresentam prognóstico melhor. O objetivo do tratamento farmacológico de pacientes com IC e FEVE > 40% é reduzir os sintomas de congestão e tratar as comorbidades subjacentes. Ensaios clínicos recentes com inibidores dos cotransportadores de sódio-glicose do tipo 2 (SGTL-2), como a dapagliflozina, mostram o benefício desta classe de medicamentos em pacientes com ICFElr e ICFEP. Apesar disso não existem opções de tratamento modificadores da doença disponíveis no SUS para pacientes com IC e FEVE > 40%, ao contrário do que ocorre para a IC com FEVE reduzida. Com isso, o tratamento de indivíduos com ICFElr e ICFEP no SUS limita-se ao manejo de comorbidades e tratamento da congestão com diuréticos. Portanto, existe uma necessidade não atendida por tratamentos custo-efetivos que possam reduzir a mortalidade, as taxas de hospitalização e melhorar os sintomas e a qualidade de vida para pacientes com IC e FEVE levemente reduzida ou preservada.

**Pergunta:** A dapagliflozina é eficaz e segura para o tratamento de pacientes adultos com IC com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE  $\geq$  40%), NYHA II a IV e em uso de terapia padrão?

**Evidências clínicas:** A revisão sistemática foi conduzida pelo demandante com o objetivo de identificar evidências científicas sobre a eficácia clínica e segurança da dapagliflozina no tratamento de pacientes com IC e FEVE > 40%. As buscas junto às bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) selecionou três ensaios clínicos. O estudo DELIVER mostrou que a dapagliflozina, em comparação ao placebo, resultou em redução significativa no risco de eventos adversos relacionados à IC e morte cardiovascular em pacientes com IC e FEVE > 40%. O estudo PRESERVED-HF mostrou que o tratamento com dapagliflozina melhorou significativamente a doença, medida pelo *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-CS). Os pacientes tratados com dapagliflozina também apresentaram melhora na distância percorrida no teste *six-minute walk test* (6MWT) e o tratamento foi bem tolerado. O estudo DETERMINE-preserved mostrou que a dapagliflozina é mais eficaz que o placebo, conforme medido pelo *Total Symptom Score* (Pontuação Total de Sintomas) do KCCQ (KCCQ-TSS) em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida. No entanto, a eficácia em melhorar a capacidade funcional, medida pelo 6MWD não mostrou alterações significativas em nenhum dos grupos, incluindo aqueles com fração de ejeção preservada. Em termos de segurança, a dapagliflozina apresentou um perfil de segurança semelhante ao placebo. Todos os ensaios clínicos selecionados foram considerados como de baixo risco de viés para os desfechos avaliados. A certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE foi considerada alta para os desfechos primários e baixa para desfechos secundários, devido à imprecisão das estimativas de efeito.

**Avaliação econômica:** Foram apresentadas duas análises econômicas do tipo custo-utilidade (ACU), cujo modelo empregado foi o de Markov com estados de transição de saúde compatíveis com a história natural da IC em horizonte temporal lifetime. O NATS revisor apresentou apenas o segundo modelo, por considerá-lo adequado. A RCUI foi de R\$ 20.886,48/ QALY. As análises de sensibilidade probabilísticas, sugeriram que em 100% das iterações a RCUI ficou abaixo de R\$ 40.000,00/QALY.

**Análise de impacto orçamentário:** Foi apresentada uma AIO, recalculada e apresentada pelo NATS revisor, empregando horizonte temporal de cinco anos, considerando-se três cenários: o primeiro aplicando um *market-share* com difusão da dapagliflozina de 10% ao ano, alcançando 50% ao final do período e representado um IO bruto de R\$884.281.595,82. O segundo cenário, considerado conservador, onde se inicia uma difusão da dapagliflozina com 7% ao ano, chegando-se a 25% no quinto ano, com IO bruto de R\$779.429.130,41, ao final de cinco anos. No terceiro cenário, considerado mais agressivo, a difusão da dapagliflozina tem início com 15%, evoluindo anualmente até 65%, resultando em IO bruto de R\$910.893.229,98 ao final de cinco anos. A incorporação da dapagliflozina ao tratamento padrão resultaria em impacto orçamentário incremental ao final de cinco anos no cenário de caso-base de R\$171.634.500,42, enquanto que no cenário conservador seria de R\$83.368.798,31 e no cenário agressivo de R\$214.832.897,88.

**Recomendações internacionais:** Em 2023, a agência *The National Institute for Health and Care Excellence- NICE* do Reino Unido recomendou o uso da dapagliflozina como uma opção para tratamento da IC crônica sintomática com FEVE preservada ou levemente reduzida em adultos. A recomendação levou em consideração o fato de que o cuidado padrão atual para IC com FEVE > 40% apenas gerencia os sintomas, mas não reduz as hospitalizações por IC. De acordo com agência, a evidência de ensaios clínicos mostra que a dapagliflozina mais o cuidado padrão é eficaz na redução de eventos de IC e morte cardiovascular e que a análise econômica mostrou que a intervenção é custo-efetiva. No mesmo ano, a dapagliflozina teve a sua indicação ampliada para incluir pacientes com IC e FEVE > 40% no programa *Pharmaceutical Benefits Scheme* do governo australiano.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram detectadas quatro tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV. Um inibidor do cotransportador de sódio-glicose 1 e 2 (sotagliflozin), um antagonista do receptor mineralocorticoide (finerenona), um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (tirzepatida) e um antagonista do receptor de IL-6 (ziltivekimab). Apenas o sotagliflozin tem registro no FDA desde 2023 e nenhuma teve recomendação pelas agências de ATS.

**Considerações finais:** os resultados clínicos do estudo DELIVER indicaram que o tratamento com dapagliflozina resultou em uma redução significativa no risco de piora da IC e morte cardiovascular, enquanto o estudo PRESERVED-HF destaca que o tratamento com dapagliflozina resultou em melhorias significativas no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) e na qualidade de vida dos pacientes com IC. O estudo DETERMINE-PRESERVED mostrou algumas melhorias no grupo dapagliflozina, porém não houve diferença estatisticamente significativa frente ao placebo em relação aos desfechos pontuação total do KCCQ-TSS, de qualidade de vida relacionada à saúde (KCCQ-PLS) e à distância percorrida em 6 minutos (6MWD). A RCUI foi de R\$ 20.886,48. A análise de sensibilidade probabilística, sugere que em 100% das iterações a RCUI ficou abaixo de R\$ 40.000,00/QALY, enquanto que na AIO verifica-se que a incorporação da dapagliflozina ao tratamento padrão resultaria em impacto orçamentário incremental ao final de cinco anos no cenário de caso-base de R\$171.634.500,42, quanto que no cenário conservador seria de R\$83.368.798,31 e no cenário agressivo de R\$214.832.897,88.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 73/2024 esteve aberta de 11/10/2024 a 21/10/2024 e 11 pessoas se inscreveram. No relato, a participante representou seu pai, portador da condição de saúde e usuário da dapagliflozina. Em sua apresentação mencionou o histórico clínico, o diagnóstico e benefícios clínicos observados no uso da dapagliflozina. A representante destacou que após o uso da dapagliflozina houve uma melhora perceptível na condição clínica de seu pai, tanto no caso da condição de insuficiência cardíaca, quanto na condição de diabetes.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** Na 138ª Reunião Ordinária Conitec, após as apresentações, os membros do Comitê de Medicamentos debateram sobre a dapagliflozina, que pode reduzir hospitalizações e melhorar o estado funcional dos pacientes e sua recente incorporação no programa de Farmácia Popular para pacientes com cardiopatia. O Comitê discutiu o impacto orçamentário da incorporação desse tratamento ao sistema público de saúde (SUS), estimando custos que podem variar de 15 a 25 milhões de reais no primeiro ano, embora alguns acreditem que essa estimativa pode ser superestimada, pois muitos pacientes podem já estar usando o medicamento por meio de outros programas. Os membros expressaram apoio à incorporação devido à eficácia e ao seu potencial para acesso e distribuição mais rápidos por meio de redes de saúde já existentes.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2025, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com IC e fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 26/2025 contou com 189 contribuições, 98% delas foram favoráveis à incorporação da tecnologia em avaliação ao SUS. Sobre as opiniões em prol da incorporação, foram mencionados os efeitos dapagliflozina na redução de hospitalizações e de morte cardiovascular, bem como a alta comprovação científica do tratamento e a necessidade de ampliação de alternativas terapêuticas. Entre os efeitos positivos, foram destacados benefícios clínicos, tais como melhora da função cardíaca, da função renal e do controle glicêmico, além da boa adesão ao tratamento devido à comodidade posológica e ao perfil de tolerabilidade. Com relação a eventos adversos, foram apontadas as infecções urinárias e fúngica genital, ao passo que a maior dificuldade está relacionada a barreiras de acesso. As contribuições mencionaram o tratamento com outras tecnologias, citando o controle de sintomas e a redução de hospitalizações como efeitos positivos, mas com menções a respostas terapêuticas limitadas sem o uso da dapagliflozina.

Profissionais de saúde, pacientes, cuidadores, sociedades científicas e organizações da sociedade civil destacaram evidências dos estudos DELIVER/DELIVER-HF, DAPA-CKD, DAPA-HF, DECLARE-TIMI 58 e EMPEROR-Preserved, apontando redução de piora da IC, hospitalizações e morte cardiovascular, além de melhora funcional e renal. Diretrizes nacionais (SBC, SBD) e internacionais (ADA, ESC, AHA) recomendam o uso de inibidores de SGLT2 nesse contexto. No componente econômico, foi citada análise de custo-efetividade baseada no DELIVER, indicando razão custo-efetiva favorável, com potencial de reduzir demanda em urgências e custos assistenciais; a demandante apresentou modelagem sugerindo alta custo-efetividade. Em síntese, as contribuições reforçam relevância clínica, aderência às diretrizes e sustentabilidade econômica, sustentando a incorporação da dapagliflozina no SUS para IC-FEP.

**Discussão do Comitê da apreciação final:** O Plenário alterou a recomendação de favorável para desfavorável à ampliação da dapagliflozina para IC-FEP, sustentado por: (i) impacto orçamentário elevado e incerto, mesmo considerando limitações relevantes para mensurar a sobreposição de gastos com dispensações já existentes via Farmácia Popular.; (ii) benefício clínico incremental modesto em IC-FEP quando comparado à HFrEF; e (iii) relação desfavorável entre custo e benefício no contexto do SUS. Ainda que as evidências sejam de boa qualidade e a custo-efetividade se mostre favorável, o Plenário entendeu não haver justificativa para a ampliação neste momento, mantendo abertura para reavaliação futura com melhores condições de preço/concorrência e PCDT com população mais definida.

**Recomendação final da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 147ª Reunião Ordinária, no dia 08 de dezembro de 2025, deliberou por maioria simples, não recomendar a incorporação da dapagliflozina para adultos com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE > 40%) e classe funcional NYHA II a IV em uso de terapia padrão. Para essa decisão, considerou-se que o benefício clínico incremental do medicamento em HFpEF é modesto, enquanto o impacto orçamentário projetado para o SUS é elevado e marcado por incertezas relevantes, resultando em uma relação custo-benefício desfavorável no momento. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.068/2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED PF 18%	R\$ 167,07
Preço final proposto para incorporação	R\$ 66,30
Percentual de desconto sobre preço CMED	61,16%
Custo de tratamento por paciente	R\$ 810,39
RCEI final	R\$ 20.493,13/ QALY
População estimada	126.780 no 1º ano e 142.836 no 5º ano
Impacto orçamentário	Varia de R\$779.429.130,41 a R\$910.893.229,98 em cinco anos

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A insuficiência cardíaca é uma condição clínica em que o coração não consegue bombear sangue de forma eficaz para atender às necessidades do corpo. Isso pode ocorrer devido a várias causas, incluindo doenças coronarianas, hipertensão, cardiomiopatias e valvopatias. Os sintomas comuns incluem falta de ar, fadiga, retenção de líquidos e inchaço nas pernas e abdômen (1-4). Esta enfermidade é uma condição prevalente em todo o mundo. Estima-se que afete cerca de 1-2% da população geral, com a prevalência aumentando significativamente em pessoas com mais de 65 anos. A condição é uma das principais causas de hospitalização em idosos e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. Além disso, a insuficiência cardíaca é um importante problema de saúde pública, com custos significativos para os sistemas de saúde devido ao tratamento e à gestão de complicações associadas (22-24).

Estudos recentes indicam que a prevalência de insuficiência cardíaca está aumentando, em parte devido ao envelhecimento da população e ao aumento da incidência de fatores de risco, como diabetes e hipertensão (1-4).

Pacientes com IC frequentemente apresentam comorbidades que podem contribuir para a gravidade da doença (5), sendo as mais comuns hipertensão, fibrilação atrial (FA), doença arterial coronariana (DAC), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidade, doença renal crônica (DRC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (6).

A insuficiência cardíaca é classificada de várias maneiras, dependendo de diferentes critérios. As classificações mais comuns incluem pela fração de ejeção, tais como: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER), onde a fração de ejeção é inferior a 40%. Isso geralmente está associado a condições como infarto do miocárdio e cardiomiopatias. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP), onde a fração de ejeção é igual ou superior a 50%. Essa forma é frequentemente relacionada a hipertensão e outras condições que afetam a função diastólica do coração. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Moderadamente Reduzida, onde a fração de ejeção está entre 41% e 49% (10-13).

A insuficiência cardíaca também pode ser classificada pelo tempo de início, onde a Insuficiência Cardíaca Aguda ocorre de forma súbita e pode ser causada por um infarto do miocárdio ou uma arritmia. A Insuficiência Cardíaca Crônica desenvolve-se gradualmente ao longo do tempo e é frequentemente resultado de condições crônicas, como hipertensão ou doença arterial coronariana (10-13).

De acordo com a classificação funcional a insuficiência cardíaca pode ser Classe I, quando o paciente não apresenta limitação da atividade física sem fadiga, falta de ar ou palpitações. A Classe II é caracterizada por uma leve limitação da atividade física, sendo confortável em repouso, mas a atividade física normal resulta em fadiga, falta de ar ou palpitações. Enquanto que a Classe III apresenta limitação significativa da atividade física, confortável em repouso, mas a atividade física menor que a normal causa sintomas. A Classe IV apresenta incapacidade de realizar qualquer

atividade física sem desconforto. Os sintomas podem estar presentes mesmo em repouso. Essas classificações ajudam os profissionais de saúde a determinar o tratamento adequado e a monitorar a progressão da doença (10-13).

#### 4.2 Diagnóstico da IC com FEVE > 40%

O diagnóstico de IC é estabelecido pela presença de disfunção cardíaca e por sintomas e sinais específicos, tais como dificuldade respiratória, fadiga, inchaço nos tornozelos ou edema (11). As informações na literatura sobre os preditores específicos e fatores de risco para a população com FEVE > 40% ainda é escassa e, neste contexto, a imagem cardíaca e a dosagem dos peptídeos natriuréticos desempenham um papel crucial no diagnóstico.

Apesar de não haver uma diretriz do Ministério da Saúde para o diagnóstico e tratamento de pacientes com IC com FEVE > 40%, este recomenda a avaliação clínica dos pacientes a fim de determinar a probabilidade de IC, nos casos com probabilidade baixa ou moderada devem realizar dosagem de BNP ou NT-proBNP. Em pacientes com probabilidade moderada, a estratégia é a dosagem de BNP ou NT-proBNP ou a realização de ecocardiografia. Para pacientes com alta probabilidade clínica, não se recomendam testes diagnósticos. Ainda de acordo com essa diretriz (26) deve-se suspeitar de ICFEp no paciente com achados característicos de IC na história clínica, exame físico e de imagem que apresentem fração de ejeção normal (> 50%), em especial quando há níveis de BNP ou NT- proBNP elevados.

#### 4.3 Tratamento recomendado

O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca varia conforme a fração de ejeção e a gravidade da condição, mas algumas classes de medicamentos são amplamente recomendadas. As principais classes farmacológicas para o tratamento da insuficiência cardíaca são: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), onde esses medicamentos ajudam a relaxar os vasos sanguíneos, reduzindo a pressão arterial e a carga sobre o coração; **Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II (BRA)**, que são usados em pacientes que não toleram IECA, os BRAs também ajudam a reduzir a pressão arterial e a melhorar a função cardíaca; **Betabloqueadores**, que diminuem a frequência cardíaca e a pressão arterial, melhorando a função cardíaca e reduzindo a mortalidade; **Antagonistas da Aldosterona**, que ajudam a reduzir a retenção de líquidos e a pressão arterial, além de oferecer benefícios adicionais na mortalidade; **SGLT2 Inibidores**, que foram originalmente desenvolvidos para diabetes, esses medicamentos demonstraram benefícios em pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes; **Diuréticos**, que são usados para controlar a retenção de líquidos e aliviar sintomas como edema e dispneia; **Digoxina**, que pode ser utilizada em alguns casos para melhorar a contratilidade do coração e controlar a frequência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial e **Vasodilatadores**, que podem ser usados em combinação com outras terapias, especialmente em pacientes que não toleram IECA ou BRA. O tratamento deve ser individualizado, levando em consideração as características do paciente, a presença de comorbidades e a resposta ao tratamento. As diretrizes atuais recomendam uma abordagem multidisciplinar para otimizar o manejo da insuficiência cardíaca (27-36).

#### 4.4 Disponibilidade Atual no SUS

A dapagliflozina foi incorporada no SUS para as seguintes indicações:

- Pacientes com DM2 e idade  $\geq 65$  anos e alto risco cardiovascular;
- Pacientes com DM2 com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para DCV ou com DCV estabelecida e idade entre 40-64 anos;
- Tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE $\leq 40\%$ ), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides;
- Tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão.

#### 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O mecanismo de ação da dapagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), atua inibindo o SGLT2, que é responsável pela reabsorção de glicose nos rins. O SGLT2 está localizado nos túbulos proximais dos néfrons, onde reabsorve aproximadamente 90% da glicose filtrada. Ao inibir o SGLT2, a dapagliflozina reduz a reabsorção de glicose, resultando em um aumento da excreção de glicose na urina. Isso leva a uma diminuição dos níveis de glicose no sangue (glicemias). Além da redução da glicose, a excreção de glicose também resulta em perda calórica, o que pode contribuir para a perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2. Além disso, a dapagliflozina tem efeitos benéficos sobre a função renal e pode melhorar a saúde cardiovascular (53-55).

##### 5.1 Descrição da tecnologia

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	dapagliflozina
<b>Nome comercial</b>	Forxiga®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos de 5 mg em embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 10 mg em embalagens com 14 ou 30 comprimidos.
<b>Detentor do registro</b>	AstraZeneca do Brasil Ltda
<b>Fabricante</b>	AstraZeneca do Brasil Ltda
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Diabetes mellitus tipo 2 Monoterapia: FORXIGA é indicado junto à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico (controle dos níveis de açúcar no sangue) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Combinação: FORXIGA é indicado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, para melhorar o controle glicêmico, em combinação com metformina, uma tiazolidinediona

	<p>(por exemplo, pioglitazona), uma sulfonilureia (por exemplo, glipizida), um inibidor da DPP4 (por exemplo, sitagliptina, saxagliptina), com ou sem metformina, metformina e uma sulfonilureia ou insulina (isolada ou com até duas medicações antidiabéticas orais), quando a terapia existente juntamente com dieta e exercícios não proporciona controle glicêmico adequado.</p> <p>Combinação inicial: FORXIGA é indicado como terapia de combinação inicial com metformina, juntamente com dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, quando ambas as terapias com dapagliflozina e metformina são apropriadas.</p> <p>FORXIGA é indicado para prevenção de desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca (mau funcionamento do coração) ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia (doença dos rins) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.</p> <p><b>Insuficiência cardíaca</b> FORXIGA é indicado para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica (NYHA II-IV) em pacientes adultos.</p> <p><b>Doença renal crônica</b> FORXIGA é indicado para o tratamento de doença renal crônica em pacientes adultos.</p>
<b>Indicação proposta</b>	Pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose recomendada é de 10 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.
<b>Patente</b>	PI0311323 (produto; vigência prevista até 15/05/2023, "sub judice") PI0921375 (produto; vigência prevista até 11/11/2029); PI0510419 (formulação; vigência prevista até 26/05/2025); PI0509946 (formulação; vigência prevista até 15/04/2025); PI0615358 (formulação; vigência prevista até 19/04/2027); BR122017015098 (formulação; vigência prevista até 21/03/2028); PI0809233 (formulação; vigência prevista até 21/03/2028); BR112020004107 (formulação; vigência prevista até 31/08/2038)*

**Fonte:** Dossiê do demandante

**Contraindicações:** Não deve ser usado por pessoas com hipersensibilidade aos componentes da formulação (39).

**Precauções:** Não é indicado para pacientes com insuficiência renal moderada a grave (TFGe <45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou ClCr <60 mL/min) ou para doença renal em fase terminal (ESRD), além disso pode reduzir o volume intravascular. Uma dose inicial de 5 mg é recomendada para pacientes em risco de depleção de volume, não é indicado para DM1. Pacientes que apresentarem sintomas de cetoacidose devem ser avaliados e considerar a suspensão temporária do medicamento. Aumenta o risco de infecções urinárias graves, como pielonefrite e urosepsse. A dose de insulina pode precisar ser ajustada para evitar hipoglicemia. É contraindicado no segundo e terceiro trimestres de gravidez e deve ser descontinuado ao ser detectada a gestação, pois é classificado como categoria de risco C. Não recomendado para lactantes (39).

**Eventos adversos:** As reações adversas identificadas durante os estudos clínicos e o período pós-comercialização incluem:

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: erupção cutânea (frequência desconhecida) que inclui termos como erupção cutânea generalizada, prurítica, macular, maculo-papular, pustular, vesicular e eritematosa. A frequência de erupção cutânea foi similar entre os grupos tratados com dapagliflozina (1,4%) e o grupo controle (1,4%).

Eventos adversos gerais: a incidência de hipoglicemia em pacientes tratados com dapagliflozina foi semelhante à do placebo, e não houve relatos significativos de desidratação, hipotensão ou desequilíbrio eletrolítico em doses de até

500 mg.

- Eventos relacionados à função renal: em pacientes com 65 anos ou mais, houve uma proporção mais alta de eventos relacionados à insuficiência ou falência renal em comparação com o placebo, incluindo redução da depuração de creatinina, insuficiência renal e aumento da creatinina no sangue (39).

## 6. PREÇO PROPOSTO

O Quadro 2 apresenta o preço proposto pelo demandante, o preço praticado em compras públicas e o preço internacional (*Global Drug Facility*).

**Quadro 2.** Posologia e Custos do tratamento.

Apresentação	Preço proposto <sup>1</sup> (ICMS 18%)	Preço Fábrica <sup>2</sup> (PF) 18%	Preço Máximo de Venda ao Governo <sup>2</sup> (PMVG 18%)	Preço praticado em compras públicas <sup>3</sup>
Forxiga (dapagliflozina - Caixa com 30 comprimidos 10mg)	R\$ 66,59 (R\$ 2,219 por comprimido)	R\$ 167,07 (R\$ 5,569 por comprimido)	R\$ 131,10	R\$ 65,7 (R\$ 2,19 por comprimido)

<sup>1</sup>Preço proposto pelo demandante referente a apresentação de 10 mg em embalagem com 30 comprimidos (considerando ICMS 18%). <sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos – Preço Fábrica (PF) ICMS 18% e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Publicada em 06/01/2025 às 14h00min. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. <sup>3</sup> Menor preço da compra (15/03/2024). Acesso em 08/01/2024. <http://bps.saude.gov.br/>

## 7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências científicas apresentadas pelo demandante estão descritas e discutidas a seguir. A pergunta de pesquisa foi construída para a busca e seleção de evidências conduzida pelo demandante, cuja estruturação encontra-se no Quadro 3.

**Quadro 3.** Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study types [tipos de estudos]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE > 40%) e classe funcional NYHA II a IV em uso de terapia padrão.
Intervenção	dapagliflozina adicionada à terapia padrão <sup>1</sup> .
Comparador	Terapia padrão <sup>1</sup> + placebo
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade e qualidade de vida.
Tipos de estudos	Ensaios clínicos randomizados de fase 2 ou 3 e revisões sistemáticas com ou sem metanálise.

<sup>1</sup> Diuréticos e outras terapias para o tratamento de comorbidades como IECA/ARA II, betabloqueador, antagonista de receptor de mineralocorticoide

**Pergunta:** A dapagliflozina é eficaz e segura para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE ≥ 40%), NYHA II a IV e em uso de terapia padrão?

As estratégias de busca apresentadas pelo demandante estão adequadas e foram replicadas pelo NATS de acordo com o vocabulário controlado de cada uma das bases pesquisadas e incluíram apenas descritores

relacionados à doença e à intervenção a fim de aumentar a sensibilidade da busca. Não foram utilizados limites de idioma ou de tempo. A triagem dos estudos foi realizada com o software Rayyan (43) por dois investigadores independentes e as divergências resolvidas por consenso, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final.

**Quadro 4.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

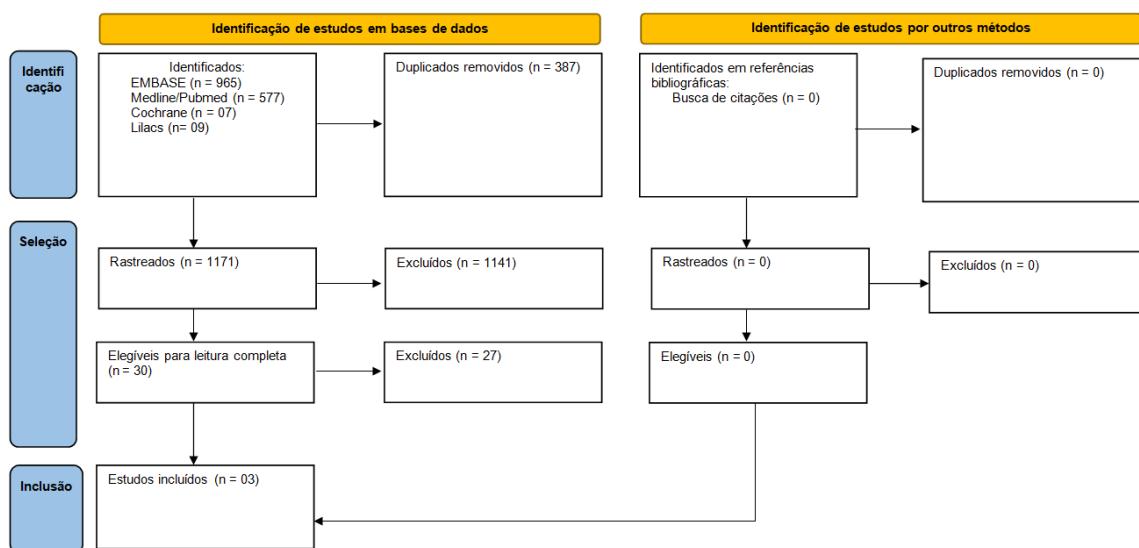
Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	("Heart Failure"[MeSH Terms] OR "Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Decompensation"[Title/Abstract] OR "Myocardial Failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac Failure"[All Fields] OR "Cardiac insufficiency"[Title/Abstract]) AND ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[Title/Abstract] OR "Farxiga"[Title/Abstract] OR "Forxiga"[Title/Abstract] OR "bms 512148"[Title/Abstract] OR "BMS512148"[Title/Abstract] OR "bms 512148"[Title/Abstract])	577
Embase	#1. 'heart failure'/exp OR (((heart OR cardia* OR myocardial) NEAR/3 (failure OR insufficienc* OR decompensat*)):ab,ti) #2. 'dapagliflozin':ab,ti OR 'farxiga':ab,ti OR 'forxiga':ab,ti #3. #1 AND #2 #4. #3 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Preprint'/it OR 'Review'/it)	965
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees #2 "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left Sided Heart Failure" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Myocardial Failure" #3 #1 OR #2 #4 dapagliflozin OR farxiga #5 #3 AND #4	7 (reviews)
LILACS	("Insuficiência Cardíaca" OR "Insuficiencia Cardíaca" OR "Heart Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Congestive Heart Failure") AND ("dapagliflozin" OR "dapagliflozina" OR "forxiga" OR "farxiga")	9
Total de referências selecionadas		30

O dossiê do demandante apresenta os critérios de inclusão e de exclusão, sendo incluídas publicações na íntegra que atenderam às seguintes características: artigos completos que atendessem aos critérios definidos de acordo com a estratégia PICO. Estudos envolvendo subpopulações específicas ou estudos que incluíssem outras intervenções foram excluídos.

## 8. Resultados da busca

A pergunta de pesquisa, a PICO e a estratégia de busca formuladas pelo demandante, utilizando-se termos controlados e não controlados, foram consideradas adequadas pelo NATS. Com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, os revisores do NATS realizaram em novembro de 2024, uma atualização da busca realizada pelo demandante, seguindo-se a pergunta PICOT estruturada. Em seguida, os revisores aplicaram os critérios de elegibilidade. A busca resultou na identificação de um total de 1558 publicações. Após a exclusão das duplicatas

e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 30 estudos para leitura de texto completo (Figura 1). Destes, um total de 28 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão. Dos estudos selecionados, três são ensaios clínicos randomizados, e os demais 25 são publicações de análises post-hoc destes ensaios clínicos, que após a leitura completa também foram descartados, pois não apresentavam resultados que poderiam contribuir significativamente com a pergunta PICO. Apesar da busca realizada na análise crítica identificar dois estudos a mais que o demandante para leitura completa, os mesmos não foram incluídos na análise por não atenderem aos critérios de inclusão que comparava a dapagliflozina com o tratamento padrão mais placebo (Diuréticos e outras terapias para o tratamento de comorbidades como IECA/ARA II, betabloqueador, antagonista de receptor de mineralocorticoide).



**Figura 1.** Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.

## 9. Descrição dos estudos selecionados

Os revisores do NATS, com base na formulação da PICO e estratégia de busca estabelecidas pelo demandante, realizaram uma atualização da pesquisa nas bases de dados previamente definidas. Destas, todas haviam sido previamente escolhidas pelo demandante. Como resultado, foram selecionados três ensaios clínicos que investigaram a eficácia da dapagliflozina em pacientes com IC e FEVE>40%: DELIVER (NCT03619213) (37), PRESERVED-HF (NCT03030235) (44) e DETERMINE-preserved (NCT03877224) (46). O objetivo do estudo DELIVER foi testar a hipótese de que o inibidor SGLT2, dapagliflozina, reduziria o risco de piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular em pacientes com FEVE levemente reduzida ou preservada, ou seja, com FEVE superior a 40%.

O objetivo do estudo PRESERVED-HF foi avaliar os efeitos do dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF). O estudo focou em determinar a eficácia do dapagliflozina em comparação ao placebo, analisando endpoints primários e secundários relacionados à saúde e qualidade de vida dos

pacientes, além de monitorar a segurança do tratamento.

O DETERMINE-Preserved avaliou o efeito da dapagliflozina em comparação com placebo em pacientes com insuficiência cardíaca, especificamente focando na melhoria dos sintomas e na capacidade funcional, medida pela distância percorrida em 6 minutos (6MWD) e pela pontuação total de sintomas do Questionário de Sintomas de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ-TSS). O estudo também buscou entender como o tratamento poderia impactar a qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Na continuação do texto será descrito os três ensaios clínicos mencionados anteriormente, incluindo os métodos, resultados principais e conclusão.

#### **Solomon et al. (DELIVER, NCT03619213) (37)**

O estudo foi um ensaio clínico de fase 3, internacional, multicêntrico, com grupos paralelos, controlado por placebo, duplo-cego e orientado por eventos. Os pacientes com insuficiência cardíaca crônica e FEVE superior a 40% foram randomizados para receber dapagliflozina ou placebo, além de sua terapia usual. O comitê de direção do estudo projetou e supervisionou a condução do ensaio e a análise dos dados em colaboração com o patrocinador (AstraZeneca).

Os critérios de inclusão considerou os pacientes elegíveis se tivessem pelo menos 40 anos de idade, apresentassem insuficiência cardíaca estabilizada, com ou sem DM2, tivessem FEVE superior a 40%, tivessem evidência de doença estrutural do coração e/ou apresentassem níveis elevados de peptídeo natriurético. Os critérios de exclusão consideravam pacientes que não atendiam a esses requisitos, embora os detalhes específicos sobre os critérios de exclusão foram disponibilizados no apêndice suplementar do estudo.

Os resultados do estudo DELIVER, que avaliou o efeito do dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 40%, mostraram que:

**Resultado Primário:** O desfecho primário, que era uma combinação de piora da insuficiência cardíaca (definida como hospitalização não planejada ou visita urgente por insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular, ocorreu em 512 pacientes (16,4%) no grupo do dapagliflozina e em 610 pacientes (19,5%) no grupo placebo. O risco relativo foi de 0,82, indicando uma redução significativa no risco com dapagliflozina ( $P<0,001$ ).

**Mortalidade Cardiovascular e Eventos de Piora da Insuficiência Cardíaca:** O número de mortes cardiovasculares e eventos de piora da insuficiência cardíaca foi menor no grupo do dapagliflozina em comparação com o grupo placebo, com uma razão de taxa de 0,77 ( $P<0,001$ ).

**Mudança nos Sintomas:** A mudança do escore total de sintomas no Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) ao longo de 8 meses mostrou um benefício com o dapagliflozina em comparação ao placebo, com uma diferença média corrigida de 2,4 pontos ( $P=0,009$ ).

**Consistência dos Resultados:** Os efeitos do dapagliflozina foram consistentes em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo aqueles com e sem diabetes tipo 2 e aqueles que foram hospitalizados ou não.

A dapagliflozina reduziu a incidência de eventos de piora da insuficiência cardíaca, com um hazard ratio de 0,79,

indicando uma diminuição de 21% no risco de hospitalizações não planejadas ou visitas urgentes por insuficiência cardíaca em comparação ao placebo. Embora a redução na mortalidade cardiovascular não tenha alcançado significância estatística (hazard ratio de 0,88), a tendência de redução sugere um benefício potencial, especialmente considerando que a mortalidade cardiovascular é um desfecho crítico em pacientes com insuficiência cardíaca.

Os pacientes que receberam dapagliflozina apresentaram uma carga sintomática menor, conforme medido pelo escore total do KCCQ, o que indica uma melhoria na qualidade de vida e na percepção dos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca.

Os resultados foram consistentes em diferentes subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com diferentes níveis de FEVE e com ou sem diabetes, o que reforça a generalizabilidade dos achados. A incidência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos de dapagliflozina e placebo, sugerindo que a dapagliflozina é bem tolerada e segura para uso em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em resumo, a dapagliflozina demonstrou um impacto clínico significativo, reduzindo a incidência de eventos adversos relacionados à insuficiência cardíaca e melhorando a qualidade de vida dos pacientes, o que a torna uma opção valiosa no manejo da insuficiência cardíaca com FEVE preservada ou levemente reduzida.

A conclusão do estudo é que a dapagliflozina, em comparação ao placebo, resultou em uma redução significativa no risco de eventos adversos relacionados à insuficiência cardíaca e morte cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) superior a 40%. Os principais pontos da conclusão incluem:

Os benefícios foram observados de forma consistente em diferentes subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com FEVE de 60% ou mais, sugerindo que a eficácia da dapagliflozina se estende por uma ampla gama de frações de ejeção. Além da redução nos eventos adversos, a dapagliflozina também foi associada a uma diminuição na carga sintomática dos pacientes, melhorando a qualidade de vida.

A segurança do tratamento foi confirmada, com uma incidência de eventos adversos semelhante entre os grupos de dapagliflozina e placebo, o que indica que a medicação é bem tolerada.

Os resultados do estudo sugerem que a dapagliflozina pode ser uma opção terapêutica importante para pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE preservada ou levemente reduzida, e podem influenciar futuras diretrizes clínicas para o tratamento dessa condição.

Em resumo, o estudo conclui que a dapagliflozina é eficaz e segura para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE superior a 40%, oferecendo benefícios significativos em termos de redução de eventos adversos e melhora na qualidade de vida.

#### **Nassif *et al.* (PRESERVED-HF, NCT03030235) (44)**

O estudo PRESERVED-HF utilizou um desenho de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico. Os pacientes selecionados foram adultos ambulatoriais com ou sem DM2, diagnóstico clínico de HFpEF, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF)  $\geq 45\%$  e sintomas de classe II–IV da New York Heart Association (NYHA).

Os critérios de inclusão e exclusão completos estão disponíveis no suplemento do estudo.

Os participantes foram randomizados para receber dapagliflozina ou placebo. O desfecho primário foi a avaliação do estado de saúde específico da doença cardíaca, medido pelo Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CS). A análise de eficácia foi realizada utilizando um conjunto de dados de intenção de tratar modificado, que incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento e tinham pelo menos um desfecho avaliável. As análises de segurança incluíram todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento.

O estudo foi monitorado por um comitê independente de segurança e monitoramento de dados, e todos os locais de estudo obtiveram aprovação de comitês de ética. Esses métodos foram projetados para garantir a validade e a confiabilidade dos resultados do estudo.

Os resultados do estudo sobre o efeito da dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) mostraram melhorias significativas em vários desfechos secundários após 12 semanas de tratamento. Os principais achados incluem:

Distância no 6MWT: Os pacientes tratados com dapagliflozina apresentaram melhora na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) de 20,1 metros (IC 95% 5,6–34,7,  $P = 0,007$ ).

KCCQ-OS: Houve aumento médio de 4,5 pontos na pontuação do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Score (KCCQ-OS) (IC 95% 1,1–7,8,  $P = 0,009$ ).

Melhora no KCCQ-OS: A proporção de participantes com melhoria de 5 pontos ou mais no KCCQ-OS foi de 1,73 (IC 95% 1,05–2,85,  $P = 0,03$ ).

Redução de Peso: O tratamento também resultou em uma redução média de peso de 0,72 kg (IC 95% 0,01–1,42,  $P = 0,046$ ).

Eventos Adversos: Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos de dapagliflozina e placebo, com 27,2% dos pacientes no grupo dapagliflozina e 23,5% no grupo placebo apresentando eventos adversos.

Os desfechos do estudo PRESERVED-HF não abordaram diretamente a mortalidade como um desfecho primário ou secundário. O foco principal do estudo foi avaliar a melhoria na qualidade de vida, sintomas e função física em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) após 12 semanas de tratamento com dapagliflozina em comparação ao placebo.

Embora haja evidências de que os inibidores do SGLT2, como a dapagliflozina, possam ter efeitos benéficos sobre a mortalidade em outros contextos de insuficiência cardíaca, o estudo PRESERVED-HF não forneceu dados conclusivos sobre a redução da mortalidade especificamente. A redução da mortalidade em pacientes com HFpEF pode ser explorada em estudos futuros ou em ensaios clínicos adicionais que incluam desfechos de mortalidade como um foco principal.

Portanto, enquanto os resultados sugerem benefícios significativos em termos de qualidade de vida e função física, não há evidências diretas no estudo que indiquem que a dapagliflozina reduz a mortalidade em pacientes com HFpEF.

A principal conclusão do estudo PRESERVED-HF é que o tratamento com dapagliflozina resultou em melhorias significativas nos sintomas, limitações físicas e na função de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca com fração

de ejeção preservada (HFpEF). Os benefícios observados foram clinicamente significativos e estatisticamente relevantes, com a dapagliflozina demonstrando um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, medido pelo Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CS), e na capacidade funcional, avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos (6MWT).

Além disso, a dapagliflozina foi bem tolerada, com um perfil de segurança consistente com outros inibidores do SGLT2, sem novos sinais de segurança identificados. Esses achados representam um avanço terapêutico importante, dado a escassez de opções de tratamento eficazes para HFpEF. Portanto, a dapagliflozina pode ser considerada uma opção valiosa para melhorar a saúde e a qualidade de vida de pacientes com HFpEF.

#### **McMurray *et al.* (DETERMINE-Preserved, NCT 03877224) (46)**

O estudo DETERMINE-Preserved utilizou um desenho de ensaio clínico randomizado, denominado DETERMINE, que incluiu duas fases: uma para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (DETERMINE-Reduced) e outra para pacientes com fração de ejeção preservada (DETERMINE-Preserved). Os participantes foram randomizados para receber dapagliflozina ou placebo por um período de 16 semanas.

A capacidade funcional foi avaliada utilizando o teste de caminhada de 6 minutos (6MWD) e os sintomas foram medidos por meio do Questionário de Sintomas de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ), que inclui a pontuação total de sintomas (KCCQ-TSS) e a pontuação de limitações físicas (KCCQ-PLS). O estudo também incluiu um monitor de atividade vestível para medir a atividade física diária dos participantes.

Além disso, o estudo implementou uma análise estatística rigorosa, utilizando um procedimento de controle de erro tipo I e ajustando para variáveis que poderiam afetar os resultados, como a pandemia de COVID-19.

Os resultados do estudo DETERMINEM, sobre o efeito da dapagliflozina em comparação ao placebo, apresentam:

**Melhora nos Sintomas:** O uso de inibidores SGLT2, como a dapagliflozina, levou a uma pequena melhora na média nos sintomas relatados pelos pacientes, que foi observada em 12 semanas e persistiu até 12 meses do estudo.

**KCCQ-PLS e KCCQ-TSS:** Embora a diferença no KCCQ-PLS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Patient-Reported Outcomes) entre dapagliflozina e placebo não tenha sido estatisticamente significativa após 4 meses de seguimento, onde os resultados foram semelhantes aos observados no KCCQ-TSS (KCCQ - Total Symptom Score). O KCCQ-PLS mostrou uma diferença de 4,2 (IC 95%, 0.0, 8.3; P=0.058) e o KCCQ-TSS uma diferença de 3.2 (IC 95%, 0.4, 6.0; P=0.079), ambas não sendo significativas estatisticamente.

**6-Minute Walk Distance (6MWD):** Não houve diferença estatisticamente significativa na distância percorrida em 6 minutos entre os grupos de tratamento, onde a diferença observada entre os grupos foi de 1,6 metros (IC 95%, -5.9, 9.0; P=0.668).

Sendo assim, não foram observadas diferenças entre os tratamentos em nenhuma das análises de resposta para os desfechos primários. Entretanto, a dapagliflozina demonstrou ser mais eficaz do que o placebo em melhorar os sintomas, conforme medido pela pontuação total de sintomas do Questionário de Sintomas de Cardiomiopatia de Kansas City

(KCCQ-TSS) em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (DETERMINE-Reduced). No entanto, a eficácia em melhorar a capacidade funcional, medida pela distância percorrida no teste de 6 minutos (6MWD), não foi observada de forma significativa em nenhum dos grupos, incluindo aqueles com fração de ejeção preservada.

Em termos de segurança, a dapagliflozina apresentou um perfil de segurança semelhante ao placebo, com uma taxa de eventos adversos graves de 10,3% no grupo dapagliflozina em comparação com 7,6% no grupo placebo em pacientes com fração de ejeção preservada. Além disso, a taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi de 3,6% no grupo dapagliflozina e 2,4% no grupo placebo, indicando que a segurança do dapagliflozina foi comparável à do placebo.

Portanto, enquanto a dapagliflozina mostrou benefícios em termos de eficácia em melhorar os sintomas em pacientes com fração de ejeção reduzida, sua segurança foi considerada aceitável e semelhante à do placebo.

## 10. Análise da qualidade da evidência

Para avaliação do risco de viés dos estudos selecionados, o demandante utilizou a ferramenta RoB2 da Cochrane (47) (Figura 2), o que está adequado de acordo com a avaliação do NATS em relação aos resultados apresentados. A avaliação da certeza do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema GRADE (48), com resultados apresentados de forma adequada pelo demandante. Foram avaliados os desfechos primários e principais desfechos secundários dos estudos incluídos. Todos os ensaios clínicos selecionados foram considerados como de baixo risco de viés para os desfechos avaliados. A certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE foi considerada alta para os desfechos primários e baixa para desfechos secundários, devido à imprecisão das estimativas de efeito (Quadro 5).

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Total	
DELIVER	Hospitalização ou atendimento de emergência por IC ou morte CV	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
	Número de eventos de piora da IC ou morte cardiovascular	+	+	+	+	+	+	Algunas preocupações
	Mudança no KCCQ em 8 meses	+	+	+	+	+	+	
	Morte cardiovascular	+	+	+	+	+	+	
	Morte por qualquer causa	+	+	+	+	+	+	
	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	
PRESERVED-HF	Mudança no KCCQ-CS em 12 semanas	+	+	!	+	+	+	
	Mudança no TC6M em 12 semanas	+	+	!	+	+	+	
	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	
DETERMINE-Preserved	Mudança no KCCQ-TSS em 16 semanas	+	+	!	+	+	+	
	Mudança no KCCQ-PLS em 16 semanas	+	+	!	+	+	+	
	Mudança no TC6M em 16 semanas	+	+	!	+	+	+	
	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	

+ Baixo risco  
! Algumas preocupações  
- Alto risco

D1 Randomização  
 D2 Desvios das intervenções pretendidas D3 Dados faltantes  
 D4 Mensuração do desfecho  
 D5 Seleção de resultados reportados

Figura 2. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2.

Quadro 5. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Nº de pacientes	Efeito		
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		Relativo (95% CI)	Absoluto (IC95%)	Certeza
Hospitalização ou atendimento de emergência por IC ou morte CV (seguimento: mediana 2,3 anos)										

1 (37)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	512/3131 (16,4%)	610/3132 (19,5%)	HR 0,82 (0,73 para 0,92)	<b>32 menos por 1.000</b> (de 49 menos para 14 menos)	⊕⊕⊕ Alta	Crítico
-----------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	---------------------	-----------------------------	--	----------	---------

Mudança no KCCQ-TSS em 8 meses (seguimento: média 8 meses)

1 (37)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Win ratio, 1,11; IC95% 1,03 a 1,21; P = 0,009]				⊕⊕⊕ Alta	Importante
-----------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--	--	--	----------	------------

Número de eventos de piora da IC ou morte cardiovascular (seguimento: mediana 2,3 anos)

1 (37)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	815/3131 (26,0%)	1057/3132 (33,7%)	HR 0,77 (0,67 para 0,69)	<b>66 menos por 1.000</b> (de 96 menos para 90 menos)	⊕⊕⊕ Alta	Crítico
-----------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	----------------------	-----------------------------	--	----------	---------

Morte cardiovascular (seguimento: mediana 2,3 anos)

1 (37)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave	nenhum	231/3131 (7,4%)	261/3132 (8,3%)	HR 0,88 (0,74 para 1,05)	<b>10 menos por 1.000</b> (de 21 menos para 4 mais)	⊕⊕⊕ Baixa	Crítico
-----------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-------------	--------	--------------------	--------------------	-----------------------------	--	-----------	---------

Morte por qualquer causa (seguimento: mediana 2,3 anos)

1 (37)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave	nenhum	497/3131 (15,9%)	526/3132 (16,8%)	HR 0,94 (0,83 para 1,07)	<b>9 menos por 1.000</b> (de 26 menos para 11 mais)	⊕⊕⊕ Baixa	Crítico
-----------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-------------	--------	---------------------	---------------------	-----------------------------	--	-----------	---------

Mudança no KCCQ-CS em 12 semanas (seguimento: média 12 semanas)

Nº dos estudos	Avaliação da certeza						Nº de pacientes	Efeito				Certeza	Importância
	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		Dapagliflozina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (IC95%)		
1 (44)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Tamanho do efeito 5,8 pontos (IC95% 2,3–9,2), P = 0,001				⊕⊕⊕ Alta	Importante	

Mudança no TC6M em 12 semanas (seguimento: média 12 semanas)

1 (44)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Tamanho do efeito 20,1 m (IC95% 5,6 a 34,7), P=0,007				⊕⊕⊕ Alta	Importante
-----------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--	--	--	----------	------------

Mudança no KCCQ-TSS em 16 semanas (seguimento: média 16 semanas)

1 (46)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave	nenhum	Estimador Hodges-Lehman da mediana da diferença 3,1 (IC95% -50,1 a 5,4); P=0,232				⊕⊕⊕ Baixa	Importante
-----------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-------------	--------	--	--	--	--	-----------	------------

Mudança no KCCQ-TSS em 16 semanas (seguimento: média 16 semanas)

1 (46)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave	nenhum	Estimador Hodges-Lehman da mediana da diferença 3,2 (IC95% 0,4 a 6,0); P=0,079				⊕⊕⊕ Baixa	Importante
-----------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-------------	--------	--	--	--	--	-----------	------------

Mudança no TC6M em 16 semanas (seguimento: média 16 semanas)

1 (46)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave	nenhum	Estimador Hodges-Lehman da mediana da diferença 1,6 (IC95% -5,9 a 9,0); P=0,668				⊕⊕⊕ Baixa	Importante
-----------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-------------	--------	---	--	--	--	-----------	------------

Eventos adversos graves (seguimento: variação 12 semanas para 2,4 anos)

3 (34,44,46)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave	nenhum	1418/3540 (40,1%)	1464/3538 (41,4%)	RR 1,10 (0,83 para 1,47)	<b>41 mais por 1.000</b> (de 70 menos para 194 mais)	⊕⊕⊕ Baixa	Crítico
-----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-------------	--------	----------------------	----------------------	-----------------------------	---	-----------	---------

IC95%: Intervalo de confiança 95%; HR: Hazard Ratio; RR: Risco relativo

a. IC95% inclui a ausência de efeito.

## 11. Análise crítica das evidências

Na avaliação crítica das evidências científicas, a formulação da PICO e a estratégia de busca delineadas pelo demandante foram consideradas adequadas. A ausência de restrições linguísticas e temporais na busca foi igualmente avaliada como apropriada, uma vez que limitações quanto ao ano de publicação ou idioma poderiam excluir estudos relevantes. Consequentemente, após a atualização da busca e seleção dos estudos realizada pelo NATS, foram selecionados e incluídos as mesmas publicações. Na busca realizada pelo NATS, dois estudos extras foram selecionados para a leitura na íntegra, mas não foram incluídos na análise final devido ao grupo comparador ser divergente ao proposto pelo demandante na PICO.

O demandante avaliou a qualidade da evidência pelo GRADE e para avaliar o risco de viés foi utilizada a ferramenta RoB 2.0, que considera vários domínios, como processo de randomização e dados faltantes. A análise realizada pelo NATS foi concordante com o demandante, pois os revisores do NATS também realizaram a análise de risco de viés dos estudos por meio da ferramenta RoB 2.0 (30), sendo todos os desfechos analisados considerados como risco de viés "baixo risco" para todos os desfechos, classificando a qualidade da evidência como "alta" para todos os desfechos avaliados no GRADE, com exceção para os desfechos "morte cardiovascular", "morte por qualquer causa", "mudança no KCCQ-TSS em 16 semanas", "mudança no TC6M em 16 semanas" e "eventos adversos graves" que foram classificados como certeza de evidência "baixa".

Quando se observa a pergunta PICO do estudo, ela apresenta como "outcomes", desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade e qualidade de vida. Entretanto, o demandante não especifica quais são os desfechos primários e secundários. Portanto, ao observar os resultados dos três estudos selecionados na revisão sistemática percebe-se que o estudo DELIVER traz como desfecho primário o número de hospitalizações ou atendimento de urgência devido falha cardíaca ou morte cardiovascular e como desfecho secundário alterações no KCCQ total até 8 meses e no KCCQ total. Os outros dois estudos selecionados destacam desfechos secundários, tais como KCCQ-OS, 6MWT, peso corpóreo, peptídeos natriuréticos (NTproBNP e BNP) e pressão arterial sistólica (PRESERVED-HF), KCCQ-TS, KCCQ-PLS e 6MWD (DETERMINE-PRESERVED). O estudo DELIVER também traz resultados relacionados à segurança e tolerabilidade da dapagliflozina, tais como eventos adversos graves, incluindo óbitos e eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento (Tabela 1).

**Tabela 1.** Resumo dos desfechos primários e secundários dos três ensaios clínico selecionados na revisão sistemática (Estudo DELIVER, PRESERVED-HF e DETERMINE-PRESERVED).

ESTUDO DELIVER	Dapagliflozina 3131 pacientes	Placebo 3132 pacientes	Hazard Ratio
Desfecho primário: número de hospitalizações ou atendimento de urgência devido falha cardíaca ou morte cardiovascular	512 (16,4%)	610 (19,5%)	0,82 (0,73-0,92) p<0,001
Desfecho secundário: alterações no KCCQ total até 8 meses e no KCCQ total	815 (26,0%)	1017 (32,5%)	0,77 (0,67-0,89) p<0,001
Segurança: eventos adversos graves,	1361 (43,5%)	1423 (45,5%)	p>0,05

includindo óbitos			
Segurança: eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	182 (5,8%)	181 (5,8%)	p>0,05
<b>ESTUDO PRESERVED-HF</b>	<b>Dapagliflozina 162 pacientes</b>	<b>Placebo 162 pacientes</b>	<b>Tamanho do efeito</b>
KCCQ-OS	68,9	64,5	4,5 (p=0,009)
6MWT (m)	262	242	20,1 (p=0,007)
Peso (kg)	101,3	102,1	-0,72 (p=0,046)
<b>ESTUDO DETERMINE-PRESERVED</b>	<b>Dapagliflozina 253 pacientes</b>	<b>Placebo 251 pacientes</b>	<b>Tamanho do efeito</b>
KCCQ-TSS (baseline vs semana16)	77,1 vs 81,8	78,1 vs 81,3	p=0,079
KCCQ-PLS (baseline vs semana16)	70,8 vs 75,0	75,0 vs 75,0	p=0,232
6MWD (m) (baseline vs semana16)	320 vs 330	323 vs 332	p=0,668

**Legenda:** KCCQ-OS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Score. 6MWT: Teste de caminhada de 6 minutos. PRESERVED-HF: nos peptídeos natriuréticos (NTproBNP 733pg/mL vs 739pg/mL) (BNP 147pg/mL vs 147 pg/mL) e pressão arterial sistólica (133 mmHg VS 133 mmHg) não apresentaram diferenças significativas entre os pacientes do grupo dapagliflozina e placebo. KCCQ-TSS: Refere-se à pontuação total de sintomas do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City. KCCQ-PLS: Refere-se à pontuação de limitações de atividades do mesmo questionário.

A conclusão final do estudo DELIVER, que avaliou o efeito da dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca e FVE superior a 40%, indicou que o tratamento com dapagliflozina resultou em uma redução significativa no risco de piora da insuficiência cardíaca e morte cardiovascular (Tabela 1). Os resultados mostraram que a dapagliflozina foi eficaz em uma população mais ampla, incluindo pacientes com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada, e que os benefícios do tratamento se estenderam a subgrupos que foram hospitalizados. A dapagliflozina deve ser considerada como uma opção de tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca.

O estudo PRESERVED-HF destaca que o tratamento com dapagliflozina resultou em melhorias significativas em vários desfechos secundários, incluindo a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) e a qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca. A dapagliflozina demonstrou ser uma opção eficaz para melhorar a capacidade funcional e a saúde geral dos pacientes, independentemente da presença de DM2 ou da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Além disso, o estudo sugere que a dapagliflozina pode ter um papel importante na gestão da insuficiência cardíaca, contribuindo para melhores resultados clínicos e qualidade de vida.

O estudo DETERMINE-PRESERVED mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre a dapagliflozina e o placebo em relação aos desfechos que incluíam a pontuação total do KCCQ-TSS, de qualidade de vida relacionada à saúde (KCCQ-PLS) e a distância percorrida em 6 minutos (6MWD). Os resultados mostraram que a diferença na KCCQ-TSS foi de 3,2 pontos, na KCCQ-PLS foi de 3,1 pontos e na 6MWD foi de 1,6 metros, sendo que apesar de algumas melhorias observadas, não houve evidência suficiente para afirmar que a dapagliflozina proporciona benefícios significativos em comparação ao placebo em relação aos desfechos avaliados (Tabela 1). O estudo abordou a segurança do tratamento, mas não encontrou diferenças significativas entre a dapagliflozina e o placebo.

## 11.1 Recomendações de agências de ATS e outros órgãos governamentais

Em 2023, a agência *The National Institute for Health and Care Excellence- NICE* do Reino Unido recomendou o uso

da dapagliflozina como uma opção para tratamento da IC crônica sintomática com FEVE preservada ou levemente reduzida em adultos. A recomendação levou em consideração o fato de que o cuidado padrão atual para IC com FEVE > 40% apenas gerencia os sintomas, mas não reduz as hospitalizações por IC. De acordo com agência, a evidência de ensaios clínicos mostra que a dapagliflozina mais o cuidado padrão é eficaz na redução de eventos de IC e morte cardiovascular e que a análise econômica mostrou que a intervenção é custo-efetiva. No mesmo ano, a dapagliflozina teve a sua indicação ampliada para incluir pacientes com IC e FEVE > 40% no programa *Pharmaceutical Benefits Scheme* do governo australiano.

## 12. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 12.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou um modelo desenvolvido avaliando a razão de custo-efetividade (custo-utilidade) para a incorporação de dapagliflozina no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ligeiramente reduzida ou preservada. No Quadro 6 a seguir, são apresentadas as características gerais da análise econômica apresentada.

**Quadro 6.** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Análise de custo-efetividade (custo-utilidade): Dados de utilidade baseados em quartis do instrumento KCCQ-TSS.	Adequado
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Dapagliflozina + tratamento padrão no SUS - (Intervenção) <i>versus</i> Tratamento padrão atualmente disponível no SUS + placebo (comparador).	Adequado
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE > 40%) em tratamento com terapia padrão disponível no SUS.	Adequado
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Utilidades derivadas de transições entre os quartis do KCCQ-TSS representados pelos estados KCCQ1, KCCQ2, KCCQ3 e KCCQ4 (QoL relacionada à IC). - Quartis do instrumento KCCQ-TSS: Q1: 0 – <55; Q2: 55 – <73; Q3: 73 – <88; Q4: 88 – 100.	Adequado
<b>Horizonte temporal</b>	Lifetime (20 anos), tendo como idade inicial da coorte de pacientes no modelo, a idade média de 60,3 anos. Considerando-se a expectativa de vida da população brasileira, um seguimento total de 20 anos foi considerado suficiente para a análise.	Adequado
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde	Adequado
<b>Medidas da efetividade</b>	- Taxa de hospitalização e mortalidade - QALY	Adequado
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	- Transições entre os quartis do KCCQ-TSS representados pelos estados KCCQ1, KCCQ2, KCCQ3 e KCCQ4 (QoL relacionada à IC). - Quartis do instrumento KCCQ-TSS: Q1: 0 – <55; Q2: 55 – <73; Q3: 73 – <88; Q4: 88 – 100.	Adequado
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	- Custos diretos relacionados ao tratamento farmacológico, acompanhamento ambulatorial dos pacientes estáveis e hospitalização, considerando um mês com 30,42 dias e 12 meses ao ano.	Adequado
<b>Unidade monetária utilizada, data e</b>	Reais	Adequado

<b>taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>		
<b>Método de modelagem</b>	Markov (ciclos anuais) constituído por três estados de saúde. Todos os pacientes iniciam o modelo no estado de saúde “Estável” podendo transitar para os estados de “Hospitalização” ou “Morte”.	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Só ocorreria um episódio de hospitalização por ano e que o mesmo teria uma duração de 7,9 dias (duração média de acordo com dados do (SIH/SUS)).</li> <li>- Não foram considerados ganhos em qualidade de vida com a melhora dos sintomas ou mudança de classe funcional NYHA.</li> <li>- Para estimar o risco de hospitalização, foram utilizadas as taxas de hospitalização observadas no estudo DELIVER (55). As taxas foram transformadas em probabilidades anuais de transição resultando em 4,89% para a coorte tratada com dapagliflozina e 6,29% para a coorte tratada apenas com terapia padrão.</li> <li>- Para estimar o risco de morte, foram utilizados os resultados do estudo DELIVER (37). As taxas foram transformadas em probabilidades anuais de transição resultando 6,95% para dapagliflozina e 7,32% para a coorte tratada apenas com terapia padrão. Estas foram as probabilidades anuais de morte a partir do estado “estável”. Para o risco de morte de pacientes hospitalizados foi considerada a média da mortalidade observada entre os anos 2017 e 2022 para pacientes internados por IC de acordo com dados do DATASUS, igual a 11,77% ao ano, independentemente do uso de dapagliflozina.</li> <li>- A descontinuação de tratamento foi modelada como uma probabilidade de 6,44%/ano após 2,3 anos.</li> <li>- Para o evento de hospitalização por IC foi empregada uma desutilidade igual a <math>-0,3115 \pm 0,074</math> no ano em que o paciente é internado.</li> </ul>	Adequado
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Determinístico e probabilístico	Adequado

Empregou-se modelo de Markov, com ciclos anuais, em horizonte temporal lifetime (20 anos), tendo a coorte de pacientes com média de idade de 60,3 anos (idade inicial), constituído por três estados de saúde conforme apresentado na figura 3. Os pacientes, em sua totalidade, iniciam o modelo no estado de saúde “Estável”, podendo transitar para os demais estados, a “Hospitalização” ou “Morte”. Aqueles no estado “Hospitalização” podem retornar ao estado “Estável” ou morrer. O demandante justifica que a estrutura do modelo representa a evolução da doença quanto aos eventos mais impactantes em pacientes com IC e FEVE > 40% que são a hospitalização e a mortalidade e, assim, quantificar os custos e benefícios da adição da dapagliflozina à terapia padrão disponível no SUS.

### Risco de hospitalização

Com o objetivo de estimar o risco de hospitalização, foram utilizados os resultados observados no estudo DELIVER para o grupo de pacientes tratados com dapagliflozina e para o grupo placebo, sendo de 5,0 e 6,5 episódios/100 pacientes/ano, respectivamente. Estas, por sua vez, transformadas em probabilidades anuais de transição, resultaram em riscos de hospitalização de 4,89% para os tratados com dapagliflozina e 6,29% para os tratados com terapia padrão.

## Risco de morte

Com base no esto DELIVER, o risco de morte foi estimado, assim para o estado de transição “estável a taxa de morte por todas as causas foi de 7,6/100 pacientes/ano no grupo placebo versus 7,2 no grupo dapagliflozina. Consideradas como probabilidades anuais de transição, o risco de morte foi de 6,95% para o grupo tratado com dapagliflozina e 7,32% para o grupo de terapia padrão.

## Custo do acompanhamento, hospitalização e morte.

Considerando dados do Relatório de recomendação Conitec nº 734 de junho de 2022 que avaliou o uso da dapagliflozina para o tratamento da IC com FEVE reduzida, os custos do acompanhamento, hospitalização e morte de pacientes com IC foram obtidos, sendo iguais a R\$ 1.033,06, R\$ 2.924,18 e R\$ 4.123,59, respectivamente. Tem por base os dados do SIH/SUS, uma internação por IC dura em média 7,9 dias, assim, o custo do acompanhamento anual foi estimado proporcionalmente aos dias do ano em que o paciente não estava internado. Portanto, no ano em que ocorresse uma hospitalização, seriam imputados os custos da hospitalização e os custos do seguimento referentes aos 357,3 dias não hospitalizados (365,2 dias do ano menos 7,9 dias da internação). O resumo de todos os custos considerados, pode ser verificado na tabela a seguir.

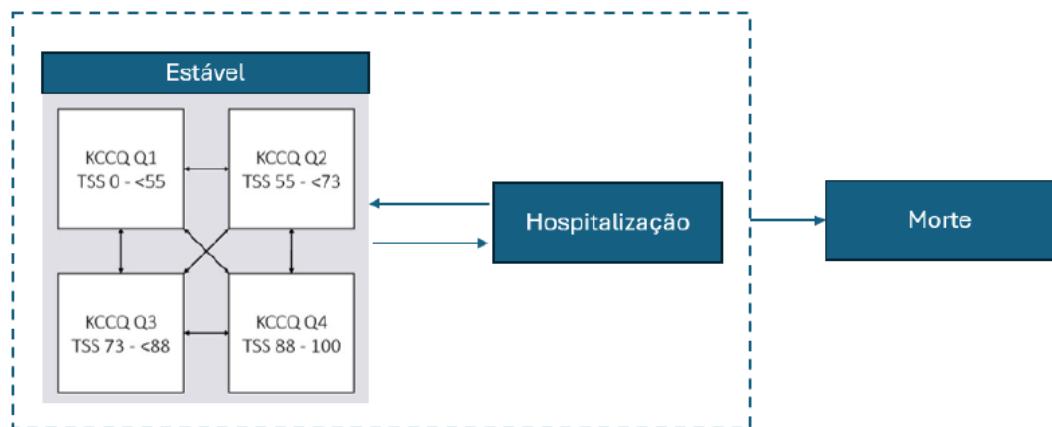
**Tabela 2.** Custos anuais considerados na análise de custo-utilidade.

Item	Custo anual
Dapagliflozina	R\$ 810,39
Manejo da IC	R\$ 1.033,06
Hospitalização por IC	R\$ 2.924,18
Morte	R\$ 4.123,59

**Fonte:** Dossiê do demandante

## Utilidades e modelo

Obtidas a partir dos quartis do “total summary score” (TSS) do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), representados pelos estados KCCQ1, KCCQ2, KCCQ3 e KCCQ4 (Figura 3), todos estimados a partir do estudo DELIVER. De forma a representar adequadamente a dinâmica da transição entre os quartis do KCCQ-TSS, foram adotados ciclos mensais neste modelo.



Legenda: KCCQ Q TSS, quartil do escore total do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

**Figura 3.** Estrutura completa do modelo econômico.

O modelo empregado teve o intuito de mostrar o efeito da dapagliflozina no TSS do KCCQ, índice que mensura a frequência e gravidade dos sintomas dos pacientes com IC. Deste modo, além das transições previstas (hospitalização e morte) no modelo econômico, também são incorporadas as transições entre os quartis do KCCQ-TSS representados pelos estados KCCQ1 a KCCQ4, adotando-se ciclos mensais, todos estimados a partir do estudo DELIVER.

## Resultados

Como base neste modelo, uma possível incorporação da dapagliflozina levaria a uma RCEI de R\$ 20.493,13 por QALY adicional (Tabela 3), sendo a dapagliflozina uma tecnologia custo-efetiva para o tratamento de pacientes portadores de IC com FEVE > 40% (Tabela 3).

**Tabela 3.** Resultados da ACU, considerando-se a incorporação da dapagliflozina para tratamento da IC com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada.

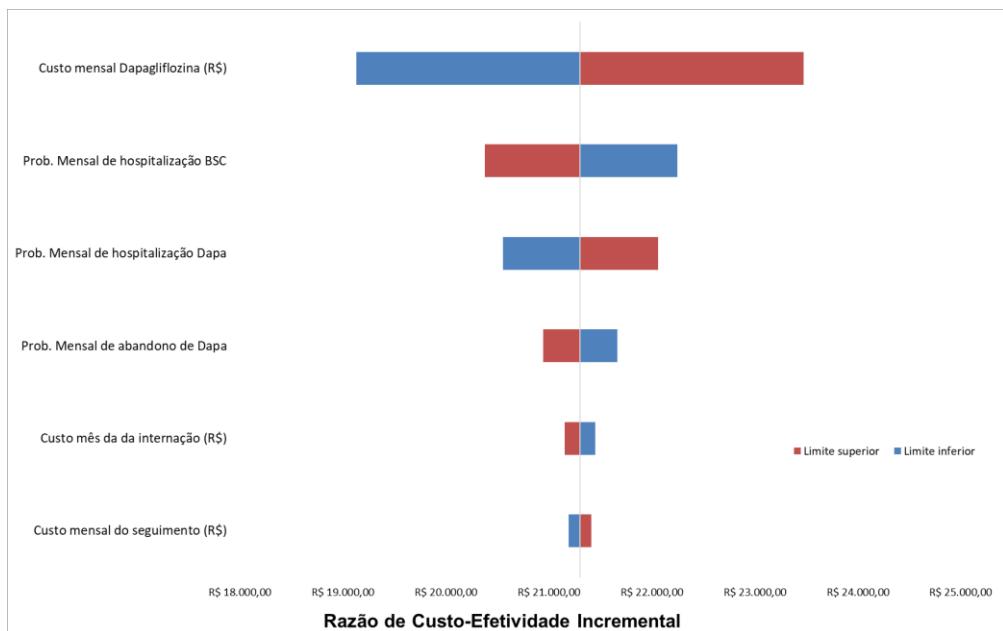
Comparadores	Custo (R\$)	QALY	Efetividade incremental	Custo incremental (R\$)	RCEI (RCUI - (R\$)
TP	12.558,96	5,74			
Dapagliflozina + TP	17.871,02	6,00	0,26	R\$ 5.312,06	R\$ 20.493,13

TP = terapia padrão; RCEI = Razão de custo-efetividade incremental; RCUI = Razão de custo-utilidade incremental

## 12.2 Análise de sensibilidade

Na figura a seguir é apresentada a análise de sensibilidade univariada para a ACU. Como se nota, os parâmetros de

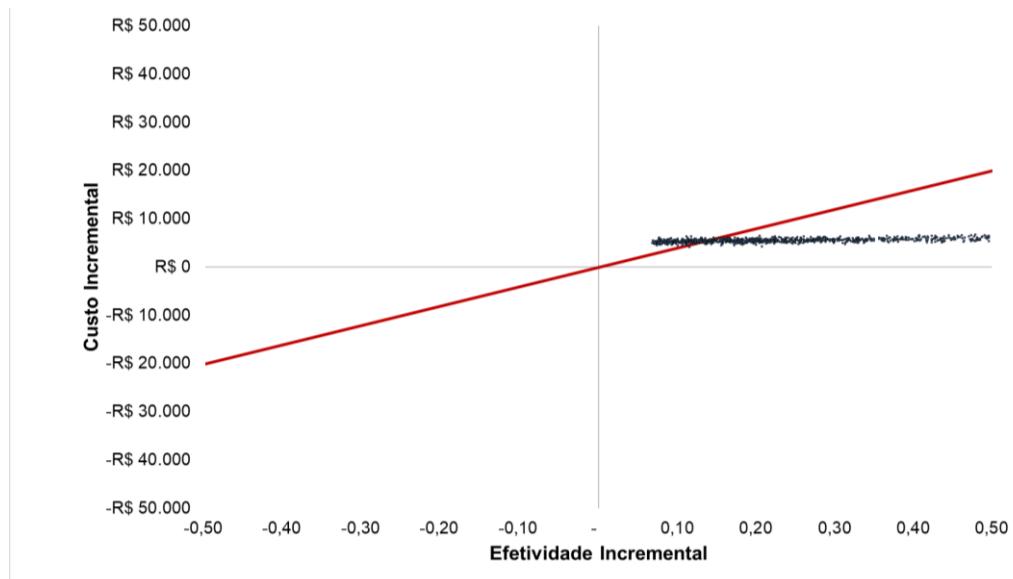
maior com maior impacto no modelo foram o custo mensal da dapagliflozina, a probabilidade mensal de hospitalização BSC e probabilidade mensal de hospitalização em uso de dapagliflozina.



**Figura 4.** Gráfico de Tornado da análise de sensibilidade da ACU, avaliando a incorporação da dapagliflozina para tratamento da IC com FE ligeiramente reduzida ou preservada.

**Fonte:** Planilha de ACU enviada pelo demandante na submissão.

A seguir, na figura adiante é apresentada a análise de sensibilidade probabilística para a ACU, segundo os cálculos do demandante, onde se observa que em 100% das iterações, a dapagliflozina foi considerada custo-efetiva diante de um limiar de custo-efetividade igual a R\$ 40.000,00/QALY.



**Figura 5.** Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística da ACU, considerando-se a incorporação da dapagliflozina para tratamento da IC com FE ligeiramente reduzida ou preservada. Análise de Sensibilidade Probabilística.

**Fonte:** Planilha de ACU enviada pelo demandante na submissão.

### 12.3 Análise crítica da Avaliação Econômica

- A ACU foi realizada e apresentada de maneira adequada, seguindo todas as recomendações preconizadas, utilizando-se de método válido e robusto.
- Os dados de utilidade empregados no modelo, a saber, os quartis KCCQ1, KCCQ2, KCCQ3 e KCCQ4 do “total summary score”(TSS) do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), representados nos estados de saúde são adequados, validados e amplamente utilizados para acompanhamento funcional dos pacientes com IC, sendo citados largamente em estudos clínicos e econômicos que lidam com insuficiência cardíaca, no Brasil e no mundo todo.
- Foi adequada e acertada a utilização de modelo de Markov empregando horizonte temporal em lifetime, incorporando dados de estados de saúde com ciclos mensais que compõem claramente a história natural da IC, contemplando desfechos como hospitalização e morte, associados a medidas quantitativas de capacidade funcional de pacientes com a condição em análise, como o KCCQ-TS.
- As análises de sensibilidade determinística e probabilística foram realizadas de acordo com as recomendações vigentes e seus resultados sugerem que os resultados da ACU mostram pouca variabilidade, estando todos os resultados simulados na análise probabilística dentro no intervalo da RCUI de até R\$ 40.000,00/QALY.

### 12.4 Análise de impacto orçamentário

Segundo o demandante, a elaboração da análise adotou a perspectiva do SUS em horizonte temporal de cinco anos, no entanto, ao se verificar detalhadamente a planilha de AIO submetida, constatou-se tratar de uma análise realizada a partir do modelo de Markov empregado na análise de custo-utilidade, empregando inclusive taxa de desconto e desutilidade, o que sem dúvida acarreta discrepâncias no resultado final ao considerar todas as “perdas” e demais eventos entre os pacientes das coortes elegíveis, distorcendo completamente a interpretação dos achados. Desse modo o NATS revisor, realizou nova análise de impacto orçamentário, de acordo com as normas vigentes, como as recomendações das Diretrizes metodológicas para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde do Brasil e da ISPOR (56). Todas as premissas e cenários propostos pelo demandante foram devidamente respeitados nos novos cálculos.

### 12.5 População elegível

O demandante destaca que para o cálculo da prevalência da IC na população brasileira foi adotado o valor de 1,1% estimado no estudo de Nogueira *et al.* a partir de dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013, considerando uma taxa de crescimento anual de 2,12%, o que resultou em uma prevalência de 1,82% para o ano de 2025, chegando a 1,98% em 2029, o último ano do horizonte temporal da análise.

Considerou-se na presente análise, apenas aqueles pacientes nas classes NYHA II a IV, correspondendo a 52,86% do total de portadores de IC. Para estimar o número de pacientes com IC e FEVE > 40%, aplicou-se o percentual de 44,9%, considerando dados do registro “Global Congestive Heart Failure”, que anteriormente foi empregado em relatórios da Conitec (58,107, 111), conforme demonstrado no Quadro 7 a seguir.

**Quadro 7.** Parâmetros de prevalência e market share empregados nas análises de impacto orçamentário de relatórios de recomendação da Conitec recentes sobre a incorporação de tecnologias para tratamento da IC.

Relatório	População	Prevalência da IC	Market-Share
<b>Sacubitril/valsartana (111)</b>	Adultos entre 18 e 75 anos	1,15%* com crescimento anual de 2,12%**	Ano 1: 10% Ano 2: 15% Ano 3: 20% Ano 4: 25% Ano 5: 30%
<b>Dapagliflozina (58)</b>	Adultos entre 18 e 70 anos	1,10%*** com crescimento anual de 2,12%**	Ano 1: 10% Ano 2: 20% Ano 3: 30% Ano 4: 40% Ano 5: 50%
<b>Empagliflozina (107)</b>	Adultos entre 18 e 90 anos	1,15%* com crescimento anual de 2,12%**	Ano 1: 10% Ano 2: 20% Ano 3: 30% Ano 4: 40% Ano 5: 50%

\*Brasil, 2022 (111), \*\*Benjamin *et al.* (112), \*\*\* Nogueira *et al.* (113). **Fonte:** Dossiê do demandante (com modificação do formato).

Considerando que no SUS, pacientes com DM2 e DRC com indicação, já fazem uso de dapagliflozina e tendo em vista a alta prevalência destas comorbidades na população com IC, segundo o demandante, seria razoável considerar que um percentual de pacientes elegíveis já faz uso do medicamento. Assim sendo, pacientes com DM2 e DRC foram desconsiderados no cálculo da população elegível.

Por outro lado, tendo-se em conta que não há dados precisos sobre o percentual de pacientes com IC e diabetes e/ou DRC no Brasil, tal estimativa se deu a partir dos percentuais observados no estudo DELIVER (44,8% para DM2 e 49% para DRC), sendo considerando que 27% dos pacientes com DM2 também apresentam DRC. O demandante chegou então à estimativa de que 32,71% dos pacientes com IC têm DM2 sem DRC; 12,10% apresentam DM2 com DRC e 36,92% têm apenas DRC. Todos os passos para a estimativa da população elegível estão apresentados na Tabela 4, adiante.

**Tabela 4.** Cálculo da população estimada para a análise de impacto orçamentário.

Parâmetro	Ano				
	2025	2026	2027	2028	2029
<b>População brasileira adultos</b>	160.600.523	162.166.361	163.624.456	165.026.861	166.375.797
<b>Prevalência IC - % (n)</b>	1,82% (2.922.930)	1,86%	1,90%	1,94%	1,98%
<b>Classe funcional NYHA II a IV</b>	52,86% (1.545.061)	52,86%	52,86%	52,86%	52,86%

<i>Fração de ejeção &gt; 40%</i>	44,9% (693.733)	44,9%	44,9%	44,9%	44,9%
<i>Incidentes</i>	0	21.613	21.733	22.076	22.430
<i>Prevalentes</i>	693.701				
<i>Diabetes sem DRC (%)</i>	32,71%	32,71%	32,71%	32,71%	32,71%
<i>Diabetes com DRC (%)</i>	12,10%	12,10%	12,10%	12,10%	12,10%
<i>DRC sem diabetes (%)</i>	36,92%	36,92%	36,92%	36,92%	36,92%
<i>DRC entre diabéticos (%)</i>	27,00%	27,00%	27,00%	27,00%	27,00%
<i>Prevalentes não contemplados em recomendações anteriores</i>	126.780				
<i>Incidentes não contemplados em recomendações anteriores</i>	0	3.950	3.972	4.035	4.099

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação do formato).

## 12.6 Market-share

O demandante aparentemente apresenta três cenários (Tabela 7), sendo o primeiro o caso-base, com uma difusão inicial de 10% e incrementos anuais da mesma ordem atingindo 50% no quinto ano. O segundo, conservador, com uma difusão gradual do uso da dapagliflozina estimado em 7% no primeiro ano, chegando a 25% no quinto ano e, no terceiro cenário, um market-share mais agressivo, iniciando com 15%, evoluindo para 65% no quinto ano.

Os custos considerados foram os mesmos empregados na análise de custo-utilidade, incluindo aqueles relacionados aos medicamentos, acompanhamento médico e hospitalização nos grupos com tratamento padrão + dapagliflozina e no grupo de tratamento padrão, ou seja, R\$17.972,98 e R\$12.558,96, respectivamente.

**Tabela 5.** Market-share considerados no caso-base e nos cenários alternativos.

Cenários	Ano				
	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Caso-base</b>	10%	20%	30%	40%	50%
<b>Conservador</b>	7%	10%	14%	19%	25%
<b>Agressivo</b>	15%	25%	38%	50%	65%

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação do formato).

O demandante destaca que pacientes prevalentes no primeiro ano (coorte 1) são acompanhados ao longo dos cinco anos da análise de impacto orçamentário. A partir do segundo ano (pacientes incidentes - coorte 2), seriam acompanhados por quatro anos e assim sucessivamente, como apresentado no Quadro 8.

**Quadro 8.** Quadro demonstrativo das coortes anuais com a população elegível/ano, para acompanhamento dos pacientes na análise de impacto orçamentário.

Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4	Coorte 5
	Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4

		Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3
População elegível (provável)*			Coorte 1	Coorte 2
	126.780	130.730	134.702	138.737

**Fonte:** Dossiê do demandante (com modificação do formato e conteúdo [\*provável população elegível] pelo NATS revisor).

## 12.7 Resultados

Os resultados da AIO para o caso-base, bem como dos cenários contemplando difusão mais conservadora e agressiva, respectivamente são apresentados a seguir.

Na tabela 6, pode-se observar o impacto orçamentário total, aparentemente para o caso-base, pois o demandante não deixa claro para qual cenário os valores apresentados se referem, assim o NATS revisor considerou tratar de cenário com taxa de difusão de 10% ao ano.

**Tabela 6.** Impacto orçamentário (IO) para cada um dos grupos e incremental, no caso-base (10% ao ano de difusão), considerando-se a incorporação da dapagliflozina para pacientes com IC e FE ligeiramente reduzida ou preservada.

ANO	IO sem dapagliflozina	IO com dapagliflozina	IO total
<b>2025</b>	R\$117.874.212,12	R\$23.371.259,10	R\$141.245.471,22
<b>2026</b>	R\$111.306.239,31	R\$49.655.268,54	R\$160.961.507,85
<b>2027</b>	R\$100.280.931,97	R\$76.691.528,38	R\$176.972.460,35
<b>2028</b>	R\$88.494.866,93	R\$105.276.790,92	R\$193.771.657,85
<b>2029</b>	R\$75.896.515,16	R\$135.433.983,38	R\$211.330.498,55
<b>Total em 5 anos</b>	<b>R\$493.852.765,50</b>	<b>R\$390.428.830,32</b>	<b>R\$884.281.595,82</b>

\*Cálculo do NATS revisor, considerando-se a população elegível bruta, sem as perdas esperadas na simulação de Markov, como calculado pelo demandante.

Como se observa neste cenário, o IO com adição da dapagliflozina varia de R\$23.371.259,10 no 1º ano a R\$135.433.983,38 no 5º ano, resultando em um IO de **R\$390.428.830,32** ao final de cinco anos, sendo que IO bruto seria de R\$884.281.595,82, considerando-se os percentuais de pacientes em uso de terapia padrão isolada acrescidos dos pacientes com adição da dapagliflozina ao tratamento padrão. A seguir são apresentados os resultados para um cenário conservador, iniciando com difusão de 7% e chegando a 25% no quinto ano.

**Tabela 7.** Impacto orçamentário total e incremental no cenário conservador da incorporação da dapagliflozina para pacientes com IC e FE ligeiramente reduzida ou preservada.

ANO	IO sem dapagliflozina	IO com dapagliflozina	IO total
<b>2025</b>	R\$121.803.352,52	R\$16.359.881,37	R\$138.163.233,89
<b>2026</b>	R\$121.546.740,42	R\$24.099.421,85	R\$145.646.162,27
<b>2027</b>	R\$119.673.513,38	R\$34.764.296,27	R\$154.437.809,65
<b>2028</b>	R\$116.092.152,63	R\$48.593.397,30	R\$164.685.549,93
<b>2029</b>	R\$110.668.618,62	R\$65.827.756,05	R\$176.496.374,67
<b>Total em 5 anos</b>	<b>R\$589.784.377,58</b>	<b>R\$189.644.752,84</b>	<b>R\$779.429.130,41</b>

\*Cálculo do NATS revisor, considerando-se a população elegível bruta, sem as perdas esperadas na simulação de Markov, como calculado pelo demandante.

Como se observa no cenário conservador, o IO com a adição da dapagliflozina ao tratamento padrão varia de R\$16.359.881,37 no 1º ano a R\$65.827.756,05 no 5º ano, resultando em um IO total de R\$779.429.130,41, ao final de cinco anos (Tabela 8).

**Tabela 8.** Impacto orçamentário total e incremental no cenário agressivo da incorporação da dapagliflozina para pacientes com IC e FE ligeiramente reduzida ou preservada.

ANO	IO sem dapagliflozina	IO com dapagliflozina	IO total
<b>2025</b>	R\$111.325.644,78	R\$35.056.888,65	R\$146.382.533,43
<b>2026</b>	R\$101.288.950,35	R\$60.248.554,63	R\$161.537.504,98
<b>2027</b>	R\$86.276.253,83	R\$94.360.232,72	R\$180.636.486,56
<b>2028</b>	R\$71.661.822,61	R\$127.877.361,33	R\$199.539.183,94
<b>2029</b>	R\$51.645.355,36	R\$171.152.165,73	R\$222.797.521,09
<b>Total em 5 anos</b>	<b>R\$422.198.026,93</b>	<b>R\$488.695.203,05</b>	<b>R\$910.893.229,98</b>

\*Cálculo do NATS revisor, considerando-se a população elegível bruta, sem as perdas esperadas na simulação de Markov, como calculado pelo demandante.

No cenário mais agressivo, ao se adicionar a dapagliflozina ao tratamento padrão, o IO varia de R\$35.056.888,65 no 1º ano a R\$171.152.165,73 no 5º ano, resultando em um IO total de R\$910.893.229,98 ao final de cinco anos.

Finalmente, com o objetivo de facilitar a visualização e interpretação dos valores incrementais com a adição da dapagliflozina ao tratamento padrão de pacientes portadores de IC com FE preservada ou ligeiramente reduzida, procedemos à apresentação dos cálculos seguintes (Tabela 9), considerando para tal o produto da diferença entre o custo do tratamento com dapagliflozina + tratamento padrão (R\$ 1.843,45) e do tratamento padrão isolado (R\$ 1.033,06) cujo resultado foi R\$ 810,39 e o número de pacientes correspondentes à taxa de difusão da dapagliflozina em cada um dos cenários e em cada um dos cinco anos.

**Tabela 9.** Impacto orçamentário incremental referente à adição de dapagliflozina ao tratamento padrão de pacientes apresentando IC com FE preservada ou ligeiramente reduzida, considerando-se os cenários propostos.

ANO	Cenário- base (10% a 50%)	Cenário conservador (7% a 25%)	Cenário agressivo (15% a 65%)
<b>2025</b>	R\$10.274.124,42	R\$7.191.887,09	R\$15.411.186,63
<b>2026</b>	R\$21.828.708,71	R\$10.594.228,47	R\$26.485.571,18
<b>2027</b>	R\$33.713.986,10	R\$15.282.561,53	R\$41.481.238,44
<b>2028</b>	R\$46.280.212,97	R\$21.361.904,71	R\$56.215.538,72
<b>2029</b>	R\$59.537.468,22	R\$28.938.216,51	R\$75.239.362,93
<b>Total em 5 anos</b>	<b>R\$171.634.500,42</b>	<b>R\$83.368.798,31</b>	<b>R\$214.832.897,88</b>

\*Cálculo do NATS revisor.

Como nota-se, a incorporação da dapagliflozina ao tratamento padrão resultaria em impacto orçamentário incremental ao final de cinco anos no cenário de caso-base de R\$171.634.500,42, enquanto que no cenário conservador

seria de **R\$83.368.798,31**e no cenário agressivo de **R\$214.832.897,88**.

#### **Análise crítica da AIO:**

Na realização da análise de impacto orçamentário pelo demandante alguns aspectos devem ser destacados:

- Todos os cálculos em todos os cenários, os custos considerados foram aqueles da ACU do denominado “caso-base” (Tabela 9 do dossiê submetido) com base no estudo da empagliflozina (EMPEROR-Preserved), ou seja, R\$ 11.381,44 para tratamento padrão e R\$ 16.454,87 para dapagliflozina adicionada ao tratamento padrão, diante dos custos da ACU tida pelo demandante como “cenário alternativo”, esta sim, empregando dados do estudo DELIVER (Tabela 10 do dossiê submetido), de R\$ 12.558,96 para o tratamento padrão e de R\$17.972,98 para a adição de dapagliflozina.
- Todos os cálculos, em todos os cenários, foram baseados em modelo de Markov, utilizado na análise de custo-utilidade, incluindo taxas de desconto, desutilidades, bem como todas as perdas e demais reflexos induzidos por probabilidades imputadas aos estados de transição de saúde, resultando em estimativas populacionais incertas devido à grande variabilidade, refletindo nos resultados de todos os grupos avaliados e consequentemente, no resultado final.
- A população elegível não está clara no texto do dossiê, e somente pôde ser inferida como provável, após verificação detalhada da planilha de AIO submetida pelo demandante e inserida na última linha do Quadro intitulado “Quadro Racional de coortes anuais e respectiva população elegível, para acompanhamento dos pacientes no impacto orçamentário.”
- Além disso, o demandante aparentemente considerou uma taxa de diagnóstico de IC com FE preservada ou ligeiramente reduzida, em apenas 27% dos casos, subestimando a população elegível para o cálculo do IO. Como consequência a diferença entre o calculado e o valor atingido pode ser grande, nos três cenários apresentados.
- No dossiê submetido, o demandante se equivoca na numeração das tabelas deste tópico, cabendo ao NATS revisor a renumeração das mesmas . A Tabela original (dossiê), citada como Tabela 9 (renumerada como Tabela 5), aparentemente mostra os dados do caso-base, cuja taxa de difusão da dapagliflozina é de 10% ao ano, chegando a 50% no 5º ano. Portanto isso não está claro, sendo assim, o NATS revisor considerou como se fosse.
- O demandante não apresenta análise de sensibilidade outra que não seja a de variação na taxa de difusão da dapagliflozina.
- Diante das dúvidas da AIO apresentada, o NATS revisor realizou novos cálculos, considerando as recomendações metodológicas validadas (Diretrizes do Ministério da Saúde e ISPOR), sem modelagem de eventos, mantendo-se a população elegível estimada, variando apenas na sua taxa de crescimento anual, bem como respeitando os cenários apontados pelo demandante, utilizando apenas os custos de cada um dos tratamentos considerados neste relatório de análise crítica.

## 13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na análise do GRADE referente aos estudos DELIVER (NCT03619213), PRESERVED-HF (NCT03030235) e DETERMINE-preserved que foram incluídos no documento, observamos que todos relataram cegamento e/ou mascaramento dos sujeitos envolvidos na pesquisa (avaliadores e pacientes), controlados por placebo, o que reduz o risco de viés dos três estudos segundo o Rob 2.0.

O estudo DELIVER é considerado o mais relevante do documento apresentado pela proponente. Os principais desfechos dos estudos apresentam certeza de evidência alta, entretanto morte cardiovascular, qualidade de vida, teste de caminhada e eventos adversos apresentaram certeza de evidência baixa.

Em relação à análise crítica da AE, observa-se que na ACU a RCUI foi de R\$ 20.886,48/QALY cuja análise de sensibilidade probabilística, sugere que em 100% das iterações a RCUI ficou abaixo de R\$ 40.000,00/QALY, ou seja, abaixo de 1 PIB per capita. Por outro lado, na AIO verifica-se que a incorporação da dapagliflozina ao tratamento padrão resultaria em impacto orçamentário incremental ao final de cinco anos no cenário de caso-base de R\$171.634.500,42, enquanto que no cenário conservador seria de R\$83.368.798,31e no cenário agressivo de R\$214.832.897,88.

## 14. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão. A busca foi realizada em 15 de Janeiro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: I50 - insuficiência cardíaca, fases de estudo 3,4 (57)
- (2) ClinicalTrials: *(Cardiac Failure) AND ((Preserved Ejection Fraction 40%) OR (Ventricular Ejection Fraction)) / Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies / Adult (18 - 64) / Phase: 3, 4 / Interventional studies / Primary completion on or after 01/01/2020* (58)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Cardiac failure) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))* (59)

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (60, 61, 62). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de

tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*).

Foram excluídas as tecnologias (sacubitril, bisoprolol, captopril, carvedilol, enalapril, furosemida, hidralazina + dinitrato de isossorbida, losartana, metoprolol, espironolactona e valsartana) constantes no PCDT vigente de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida, publicado na portaria conjunta SAES/SECTICS nº 10, de 13 de Setembro de 2024.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se quatro tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV (Quadro 9).

**Quadro 9:** Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise [agência (ano)]	Recomendação de agência de ATS
Sotagliflozin (Inpefa®)	Inibidor do cotransportador de sódio-glicose 1 e 2	VO	Fase 4 <sup>a</sup> (7)	FDA (2023)	-
Finerenona (Firialta® e Kerendia®)	Antagonista do receptor mineralocorticoide	VO	Fase 3 <sup>a,b</sup> (8, 9) Com centro de pesquisa no Brasil	-	-
Tirzepatide (Mounjaro®)	Agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; Agonista do receptor do polipeptídeo inibitório gástrico	SC	Fase 3 <sup>b</sup> (10) Com centro de pesquisa no Brasil	-	-
Ziltivekimab	Antagonista do receptor de IL-6	IV e SC	Fase 3 <sup>a</sup> (11, 12) Com centro de pesquisa no Brasil	-	-

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em março de 2025.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; VO - via oral; IV - intravenoso; SC – subcutâneo

<sup>a</sup> Recrutando

<sup>b</sup> Completo

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas:

Sotagliflozin é uma pequena molécula que age inibindo dois receptores, o cotransportador renal de sódio e glicose 1 e 2. Foi identificado um ensaio clínico de fase 4 (NCT05562063) na etapa de recrutamento, com o objetivo de avaliar o medicamento em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e NYHA II a III. Sua finalização está prevista para 2026. O medicamento possui registro somente no FDA desde 2023, para reduzir o risco de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca e urgências por insuficiência cardíaca em pacientes adultos com

diabetes tipo 2, incluindo pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda (incluindo fração de ejeção preservada e fração de ejeção reduzida) e doença renal em estágio terminal.

Finerenona é um antagonista do receptor mineralocorticoide não esteroidal de última geração, oral, de administração única diária, que bloqueia os efeitos prejudiciais da superativação do receptor mineralocorticoide. Foram identificados dois ensaios clínicos: NCT04435626 e NCT06008197, para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção  $\geq 40\%$  e NYHA II a IV; e fração de ejeção reduzida ou preservada, respectivamente. O primeiro está completo e o segundo tem previsão de finalização para 2026. O medicamento está registrado no FDA, desde 2021, para outras indicações cardíacas e relacionadas a diabetes tipo 2. Na Anvisa tem registro desde 2023 para tratamento da doença renal crônica (estágios 3 e 4 com albuminúria) associada ao diabetes tipo 2 em adultos.

Tirzepatida é um peptídeo agonista dos receptores semelhante ao glucagon 1 e agonista do receptor do polipeptídeo inibitório gástrico. Foi identificado um ensaio clínico de fase 3 completo em 2024, em pacientes com insuficiência cardíaca (NYHA classes II-IV) com fração de ejeção preservada e obesidade. O medicamento está registrado na Anvisa, FDA e EMA para outras indicações relacionadas a diabetes e perda de peso.

Ziltivekimab é um anticorpo monoclonal humano com ação antagonista no receptor de IL-6. Foram identificados dois ensaios clínicos de fase 3 em etapa de recrutamento (NCT06200207 – pacientes NYHA classes II-III e NCT05636176 - pacientes NYHA classes II-IV), ambos com finalização prevista para 2027.

## 15. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 73/2024 esteve aberta durante o período de 11/10/2024 a 21/10/2024 e recebeu 11 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante iniciou sua apresentação indicando que reside em São Paulo (SP) e não possui vínculo com a indústria, sua participação na Perspectiva do Paciente foi como familiar de usuário com a condição de saúde. Nesse caso, apresentou o histórico clínico de seu pai (portador da condição de saúde) que foi diagnosticado com diabetes em 2012 e a partir disso iniciou seu acompanhamento médico com clínico geral. Em 2023 foi diagnosticado o câncer de estômago e como tratamento foi realizado um procedimento cirúrgico para retirada do tumor, bem como iniciada a quimioterapia. Em 2024, foi finalizada a quimioterapia e o não houve recidiva do câncer.

A representante destacou que durante o acompanhamento médico feito nesse período foi constatada uma anomalia no coração. Devido a isso, em março de 2024 foi realizada a primeira consulta com um médico cardiologista em que relataram o constante cansaço de seu pai. Nesse momento, houve o diagnóstico da insuficiência cardíaca e a indicação da dapagliflozina como um medicamento capaz de atenuar os sintomas. Posteriormente, em janeiro de 2025 foi realizado cateterismo e colocação de *stent*, procedimentos destinados a tratar da saúde do coração e de obstruções arteriais.

Durante o uso da dapagliflozina os principais benefícios foram a melhora na condição física, na condição degota (doença inflamatória nas articulações), uma melhora clínica em sinais de cansaço e nos resultados de exames laboratoriais. Devido a melhora nos resultados dos exames, a médica cardiologista suspendeu o uso da metformina, medicamento destinado ao tratamento de diabetes.

A representante destacou que após o uso da dapagliflozina houve uma melhora perceptível na condição clínica de seu pai, tanto no caso da condição de insuficiência cardíaca, quanto na condição de diabetes.

Por fim, a representante foi questionada sobre como ocorreu o diagnóstico da insuficiência cardíaca, informou que durante a quimioterapia seu pai passou por dois desmaios que levaram a internação. Após investigação médica, foi identificado pela médica cardiologista a insuficiência cardíaca com fração de ejeção de 60% (FEVE>40). Além disso, os membros do comitê questionaram como se dá o acesso ao medicamento e a representante indicou que é por via da Farmácia Popular.

## 16. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 138ª Reunião Ordinária Conitec, após a apresentação da análise crítica pelo NATS, perspectiva do paciente, discussão com especialista, os membros do Comitê de Medicamentos debateram as implicações dos tratamentos para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), destacando a falta de terapias eficazes que impactem a mortalidade geral. Embora os dados de mortalidade permaneçam fracos, há evidências significativas de que medicamentos, particularmente a dapagliflozina, podem reduzir as hospitalizações e melhorar o estado funcional dos pacientes. Observou que os pacientes com ICFEp frequentemente sofrem de condições comórbidas que levam a visitas frequentes ao hospital, afetando negativamente a qualidade de vida e aumentando o risco de mortalidade. A conversa enfatizou a importância de gerenciar as comorbidades e encontrar tratamentos que limitem as admissões hospitalares para melhorar os resultados dos pacientes.

O Comitê considerou o impacto orçamentário da incorporação desse tratamento ao sistema público de saúde (SUS), estimando custos que podem variar de 15 a 25 milhões de reais no primeiro ano, embora alguns acreditassesem que essa estimativa pode ser exagerada, pois muitos pacientes podem já estar usando o medicamento por meio de outros programas. A conversa destacou as preocupações dos profissionais de saúde sobre a praticidade e a necessidade do medicamento, levando, em última análise, a uma proposta para sua incorporação ao sistema.

Os representantes discutiram preocupações sobre a incorporação de um medicamento, com alguns acreditando que seu impacto no orçamento pode ser superestimado, embora reconhecessem a complexidade de analisar a população-alvo. No geral, houve um consenso sobre a necessidade de incorporação formal do medicamento para mitigar os riscos associados a alternativas não regulamentadas sendo usadas por pacientes. Eles reconheceram que, embora certos

medicamentos, como a dapagliflozina, tenham mostrado resultados positivos, o acesso a esses tratamentos continua restrito devido a questões de financiamento e logística. A conversa abordou o papel do programa Farmácia Popular em facilitar o acesso a medicamentos, enfatizando que ele é distinto, mas relacionado ao SUS. Os membros concordaram sobre a necessidade de uma discussão mais ampla sobre a realocação de recursos e o enfrentamento dos desafios financeiros enfrentados pelo sistema de saúde, reconhecendo que um melhor acesso é essencial para o atendimento ao paciente, apesar das complexidades das atuais estruturas de financiamento. Embora houvesse apoio geral à incorporação do medicamento, também houve um apelo para fortalecer a rede de assistência médica e abordar os desafios logísticos para garantir o acesso oportuno a novos tratamentos. No geral, o diálogo destacou as complexidades envolvidas no equilíbrio entre as restrições orçamentárias e a necessidade urgente de melhor acesso à assistência médica.

Os membros expressaram apoio à incorporação devido ao seu potencial para acesso e distribuição mais rápidos por meio de redes existentes. Houve um diálogo sobre como gerenciar o acesso a medicamentos e como incorporá-los ao SUS pode levar à migração de pacientes da Farmácia Popular para o SUS, aumentando seu acesso ao tratamento de doenças crônicas. A eficácia do SUS em áreas urbanas e periféricas foi reconhecida, sugerindo que os pacientes podem se beneficiar dos planos de assistência estruturados e terapêuticos fornecidos pelo SUS em relação à Farmácia Popular. Além disso, as diferenças nas estruturas de preços e orçamento entre o SUS e a Farmácia Popular foram observadas, indicando que suas estruturas operacionais são distintas. No geral, a conversa enfatizou as vantagens de integrar o acesso a medicamentos na estrutura do SUS.

## 17. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2025, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão.

## 18. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 26/2025 - Dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada, foi realizada de 08 a 25 de maio de 2025, totalizando 189 contribuições.

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e

sua codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e a interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

### **Método de análise de dados qualitativos**

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 26/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

### **Análise**

A Consulta Pública nº 26/2025 esteve aberta entre os dias 08/05/2025 e 27/05/2025, recebeu 189 contribuições. O segmento de profissionais de saúde (83,6%) representou a maioria. Também participaram interessados no tema (5,3%) e pacientes (4,8%). De forma expressiva, os participantes se identificaram como homens cisgênero (58,7%), mulheres cisgênero (38,6%) e brancos (73%). As principais faixas etárias dos respondentes foram de 25 a 39 (41,8%) e de 40 a 59 anos (38,6%). Com relação à distribuição geográfica, a maioria dos participantes (50,3%) são residentes na Região Sudeste (Tabela 10).

**Tabela 10.** Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 26/2025

Características	n (189)	%
<b>Contribuição por segmento</b>		
Profissional de saúde	158	83,6
Interessados no tema	10	5,3
Paciente	9	4,8
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	6	3,2
Organização da Sociedade Civil	4	2,1
Empresa fabricante da tecnologia	1	0,5
Empresa	1	0,5
<b>Gênero</b>		
Homem cisgênero	111	58,8
Mulher cisgênero	73	38,6
Outros	4	2,1
Não binária	1	0,5
<b>Faixa etária</b>		
18 a 24 anos	3	1,6
25 a 39 anos	79	41,9
40 a 59 anos	73	38,6
60 anos ou mais	29	15,3
Não informado	5	2,6
<b>Cor ou etnia</b>		
Branco	138	73
Pardo	36	19

Características	n (189)	%
Preto	9	4,8
Amarelo	6	3,2
<b>Regiões brasileiras</b>		
Sudeste	95	50,3
Sul	46	24,3
Nordeste	34	18
Centro-Oeste	10	5,3
Norte	4	2,1

Fonte: Consulta Pública nº 26/2025, Conitec.

A recomendação preliminar da Conitec foi de incorporação da dapagliflozina para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão. Em geral, os participantes da CP nº 26/2025 foram favoráveis à incorporação da tecnologia (98%).

Entre os argumentos em prol da incorporação, foram destacados os benefícios clínicos da tecnologia, com grande ênfase à redução de hospitalizações após o início do tratamento com a dapagliflozina e à decorrente redução de custos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Outros benefícios apontados foram a redução de morbimortalidade e da morte cardiovascular, a melhora da função cardíaca e renal e maior controle glicêmico, com menções ao uso da tecnologia para tratamento da diabetes mellitus (Quadro 10). Além disso, foi colocada a necessidade de mais alternativas terapêuticas para tratamento da insuficiência cardíaca e de ampliação do acesso à dapagliflozina, em grande medida devido ao alto custo. Nas contribuições, foi recorrente a referência a estudos científicos que atestam os benefícios da tecnologia, bem como a ampliação da qualidade de vida dos usuários.

**Quadro 10.** Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada para o tratamento de insuficiência cardíaca (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão na CP 26/2025.

Códigos temáticos			Trechos ilustrativos
Benefícios clínicos	Redução de descompensações	Redução de hospitalizações	“Ajuda a reduzir o risco de hospitalizações por insuficiência cardíaca, o que significa menos episódios agudos e maior estabilidade clínica.” (Organização da Sociedade Civil)
		Economia para o SUS	“Potencial de reduzir internações, isso a longo prazo compensará o gasto inicial com a incorporação deste medicamento.” (Profissional de saúde)
	Redução de morbimortalidade		“Melhora a sobrevida, diminui morbimortalidade em diversos estudos e cenários clínicos além da insuficiência cardíaca.” (Profissional de saúde)
	Melhora da função cardíaca		“Melhora significativa no aumento da fração de ejeção de ventrículo esquerdo, mesmo para aqueles com fração de ejeção ventricular preservada.” (Profissional de saúde)
	Melhora da função renal		“Os benefícios renais adicionais, consistentemente demonstrados pela classe dos inibidores de SGLT2, são um aspecto positivo.” (Profissional de saúde).
	Controle glicêmico		“Melhora nos níveis glicêmicos;” (Profissional de Saúde)

	<b>Melhora dos sintomas</b>	“A medicação pode ajudar na redução de sintomas como falta de ar e fadiga, que impactam diretamente na qualidade de vida.” (Profissional de Saúde)
	<b>Alternativa terapêutica</b>	“As opções terapêuticas atuais muitas vezes apresentam limitações em termos de eficácia em desfechos robustos, tolerabilidade ou complexidade de manejo. A dapagliflozina surge como uma inovação terapêutica.” (Profissional de Saúde)
<b>Ampliação do acesso</b>	<b>Universalização do acesso</b>	“Tem que ser incorporado no SUS, para todos terem oportunidade de fazer uso e com benefícios.” (Profissional de saúde)
	<b>Alto custo</b>	“Deve ser incorporado no SUS, pois muitos pacientes não têm condições financeiras para adquirir o produto.” (Profissional de saúde)
	<b>Comprovação científica</b>	“Evidências científicas robustas e melhora de desfechos justificam a incorporação.” (Profissional de saúde)
	<b>Adesão ao tratamento</b>	“O medicamento tem apresentado boa resposta terapêutica e tem sido de fácil adesão dos pacientes.” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 26/2025, Conitec

Entre os participantes, 92% indicaram possuir experiência com a dapagliflozina, a maioria como profissional de saúde (n=156) e, em menor medida, como paciente (n=12). Com relação aos efeitos positivos do tratamento, foram mencionados benefícios clínicos na redução de hospitalizações, na melhora da função cardíaca, na redução de mortalidade e na melhora da função renal. Também foi destacada a melhora em sintomas da insuficiência cardíaca, com ênfase para a redução de episódios de dispneia, congestão e edema, bem como a consequente melhora na qualidade de vida. Outros efeitos positivos da tecnologia apresentados foram a boa resposta terapêutica e a adesão ao tratamento, devido, especialmente, ao perfil de tolerabilidade e à comodidade posológica do medicamento.

Como efeitos negativos foram descritos eventos adversos, tais como infecção urinária, infecções fúngica e, em menor medida, desidratação e hipotensão. O acesso limitado à dapagliflozina foi colocado como uma dificuldade relacionada, principalmente, ao seu alto custo e, também, ao difícil acesso pelo SUS (Quadro 11).

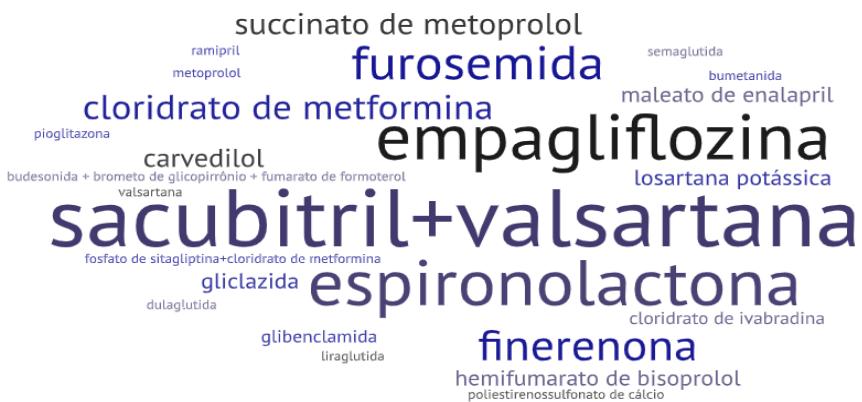
**Quadro 11.** Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades da tecnologia avaliada na CP 26/2025.

Efeitos	Códigos temáticos		Trechos ilustrativos
<b>Efeitos positivos e facilidades</b>	<b>Benefícios clínicos</b>	<b>Redução da hospitalização</b>	“Redução de internamentos e melhora de classe funcional.” (Profissional de saúde)
		<b>Melhora da função cardíaca</b>	“Melhora de classe funcional na insuficiência cardíaca (tanto fração de ejeção reduzida quanto preservada).” (Profissional de saúde)
	<b>Melhora dos sintomas</b>	<b>Melhora clínica</b>	“Há uma nítida melhora clínica dos sintomas de insuficiência cardíaca já na primeira semana de uso.” (Profissional de saúde)
		<b>Dispneia</b>	“Eu melhoro muito quando consigo tomar, fica melhor minha respiração.” (Paciente)

		<b>Edema</b>	“Melhora clínica dos sintomas de diminuição da congestão pulmonar, diminuindo ou evitando as queixas de cansaço e dispneia e não havendo mais atendimentos de emergentes de edema agudo de pulmão para pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada.” (Profissional de saúde)
		<b>Redução da mortalidade</b>	“Diminui a mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca.” (Profissional de saúde)
		<b>Melhora da função renal</b>	“Melhora da preservação da função renal, assim como do controle da albuminúria.” (Profissional de saúde)
<b>Adesão ao tratamento</b>	<b>Comodidade posológica</b>		“A posologia de dose única diária representa uma facilidade importante, contribuindo para uma maior adesão do paciente ao tratamento, o que é crucial para o manejo de uma condição crônica.” (Profissional de saúde)
		<b>Boa tolerabilidade</b>	“Perfil de segurança favorável, baixa taxa de eventos adversos graves, com tolerabilidade comparável ao placebo, mesmo em populações mais vulneráveis, como idosos e pacientes com função renal limitrofe.” (Profissional de saúde)
		<b>Melhora da qualidade de vida</b>	“Aumento na capacidade funcional e tolerância ao exercício. Isso se reflete em uma melhoria na qualidade de vida.” (Profissional de saúde)
<b>Efeitos negativos e dificuldades</b>	<b>Eventos adversos</b>	<b>Infecção urinária</b>	“Alguns casos de infecção urinária podem acontecer durante a vigência do tratamento, mas, com boa resposta à suspensão da mesma, podem retornar o uso em momento adequado.” (Profissional de saúde)
		<b>Infecções fúngicas genitais</b>	“Observados episódios de infecção genital notadamente fúngica com fácil resposta às medidas.” (Profissional de saúde)
	<b>Acesso limitado</b>	<b>Alto custo</b>	“Nenhum [efeito negativo], apenas o preço, muito alto para minha aposentadoria.” (Paciente)
		<b>Dificuldade de acesso pelo SUS</b>	“Medicação não está disponível para pacientes com insuficiência cardíaca pela farmácia de alto custo do SUS e para os menores de 65 anos pela farmácia popular também não.” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 26/2025, Conitec

Além da experiência com a dapagliflozina, os respondentes indicaram ter experiência com outras tecnologias, como: sacubitril + valsartana, empagliflozina, espironolactona, furosemida, finerenona, cloridrato de metformina e succinato de metoprolol. Os demais medicamentos apresentados na nuvem de palavras (Figura 1), foram mencionados com menor frequência nas contribuições da consulta pública.



**Figura 6.** Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.

Fonte: Consulta Pública nº 26/2025, Conitec.

Com relação aos efeitos positivos de outras tecnologias, as contribuições destacaram melhora dos sintomas, da função cardíaca, do controle glicêmico e redução de hospitalizações. No caso dos medicamentos furosemida, empagliflozina e sacubitril + valsartana, os respondentes apontaram benefícios no controle da congestão; para a furosemida e a empagliflozina, a redução de mortalidade; e, no caso do ciclossilicato de zircônio sódico, a redução de potássio. Com relação à resposta terapêutica dessas tecnologias, em alguns casos foram relatados melhora em resultados laboratoriais e controle da doença. Em outros, a melhora percebida foi parcial, com redução de sintomas e menor controle sobre a condição de saúde. No caso do uso da empagliflozina, profissionais de saúde alegaram a ocorrência de resposta terapêutica variável entre os pacientes e perfil de boa adesão ao tratamento com este medicamento (Quadro 12).

**Quadro 12.** Trechos ilustrativos sobre experiência acerca dos efeitos positivos de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para o tratamento de insuficiência cardíaca (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão na CP 26/2025.

Códigos temáticos		Tecnologias	Trechos ilustrativos	
Benefícios clínicos	Melhora dos sintomas	finerenona; sacubutril + valsartana; furosemida; espironolactona; losartana potássica; maleato de enalapril; semaglutida; succinato de metoprolol	“Controle dos sintomas de IC, melhora da qualidade de vida e capacidade funcional.” (Profissional de saúde)	
		budesonida + brometo de glicopirrônio + fumarato de formoterol	“Feedback positivo do paciente na redução do sintoma.” (Profissional de saúde)	
		dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol + brometo de glicopirrônio	“Alivia os sintomas do paciente.” (Profissional de saúde)	
Melhora da função cardíaca		espironolactona; sacubitril+valsartana; carvedilol; empagliflozina; maleato de enalapril; furosemida; finerenona; cloridrato de metformina; metoprolol; hemifumarato de bisoprolol; succinato de metoprolol	“Melhora da qualidade de vida do paciente, com melhora da classificação do NYHA, redução de internações hospitalares por descompensação da doença.” (Profissional de saúde)	
Redução de hospitalizações		sacubitril+valtarsana; espironolactona; empagliflozina; finerenona; maleato de enalapril	“Em subgrupos específicos de pacientes, notadamente aqueles com FEVE na faixa inferior da ICFEP ou em mulheres, tem demonstrado capacidade de reduzir hospitalizações por IC,	

			melhorar a qualidade de vida e biomarcadores cardíacos.” (Profissional de saúde)
	<b>Controle glicêmico</b>	cloridrato de metformina; empagliflozina; glibenclamida; glicazida	“Controle dos índices glicêmicos.” (Profissional de saúde) “Auxílio no controle do diabetes mellitus.” (Profissional de saúde)
	<b>Controle da congestão</b>	furosemida; empagliflozina; sacubitril+valsartana	“Melhor controle da congestão.” (Profissional de saúde) “Melhora da dispneia.” (Profissional de saúde)
	<b>Redução da mortalidade</b>	empagliflozina; furosemida	“Redução de hospitalizações e mortalidade cardiovascular.” (Profissional de saúde)
	<b>Redução de potássio</b>	ciclossilicato de zircônio sódico	“Ajuda no tratamento para diminuir o potássio.” (Profissional de saúde)
<b>Resposta terapêutica</b>	<b>Completa</b>	cloridrato de ivabradina; cloridrato de metformina; fosfato de sitagliptina; pioglitazona; sacubitril+valsartana	“Melhora da qualidade de vida e dos indicadores laboratoriais da doença.” (Profissional de saúde)
	<b>Variável</b>	empagliflozina	“Há resposta variável nos casos de ICFEP.” (Profissional de saúde)
	<b>Parcial</b>	furosemida; espironolactona; metropolol; losartana potássica;	“Melhora parcial dos sintomas.” (Profissional de saúde)
<b>Adesão ao tratamento</b>		empagliflozina	“Boas medicações, bom perfil de adesão.” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 26/2025, Conitec

No que se refere aos efeitos negativos identificados no uso de outras tecnologias (Quadro 13), os respondentes apontaram eventos adversos, tais como, hipotensão, hiperpotassemia, piora da função renal e infecção urinária. Com menor frequência, foram mencionados a hipocalemia no uso da furosemida e a percepção de um gosto metálico, a síndrome dispéptica e o ganho de peso associados ao cloridrato de metformina. No referente à resposta terapêutica, alguns medicamentos foram relacionados a uma melhora de sintomas e ao controle da doença parcial e/ou demorada. No caso do succinato de metoprolol, foi destacado o difícil acesso a este medicamento pelo SUS.

**Quadro 13.** Trechos ilustrativos experiência dos participantes sobre efeitos negativos relacionados a outras tecnologias citadas pelos respondentes para o tratamento de insuficiência cardíaca (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão na CP 26/2025.

<b>Códigos temáticos</b>		<b>Tecnologias</b>	<b>Trechos ilustrativos</b>
<b>Eventos adversos</b>	<b>Hipotensão</b>	espironolactona; sacubitril+valsartana; empagliflozina; cloridrato de ivabradina; maleato de enalapril	“Hipotensão sintomática, principalmente em pacientes idosos ou já em uso de altas doses de diuréticos.” (Profissional de saúde)
	<b>Hiperpotassemia</b>	espironolactona; furosemida; hemifumarato de bisoprolol; maleato de enalapril; sacubitril+valsartana; empagliflozina; carvedilol; finerenona	“Aumento do potássio sérico.” (Profissional de saúde)
	<b>Piora da função renal</b>	empagliflozina; sacubitril+valsartana; furosemida; succinato de metoprolol; espironolactona;	“Alteração da função renal por sobrecarregar os rins.” (Profissional de saúde) “Disfunção renal.” (Profissional de saúde)
	<b>Infecção urinária</b>	empagliflozina; espironolactona; sacubitril-valsartana	“Infecção urinária e vulvovaginites (casos isolados em mulheres) e balanopostite (no sexo masculino).” (Profissional de saúde)
	<b>Hipocalemia</b>	furesemida	“Hipocalemia.” (Profissional de saúde)

	<b>Gosto metálico</b>	cloridrato de metformina	"O cloridrato de metformina me dá "boca de guarda-chuva". Sinto um gosto metálico." (Paciente)
	<b>Ganho de peso</b>	cloridrato de metformina	"Ganho de peso. Hipoglicemia." (Profissional de saúde)
	<b>Polifagia</b>	pioglitazona	"Já o pioglitazona aumenta a fome, o que para mim é ruim (obesidade)." (Paciente)
	<b>Síndrome dispéptica</b>	cloridrato de metformina	"Síndrome dispéptica." (Profissional de saúde)
<b>Resposta terapêutica</b>	<b>Parcial</b>	carvedilol; cloridrato de metformina; empagliflozina; espironolactona; furosemida	"Sem atuação na insuficiência cardíaca e na doença renal de forma direta" (Profissional de saúde) "São menos eficazes e resposta mais lenta quando associado a dapagliflozina." (Profissional de saúde)
	<b>Demorada</b>	poliestirenossulfonato de cálcio	"Demora a funcionar." (Profissional de saúde)
<b>Dificuldade de acesso pelo SUS</b>		succinato de metoprolol	"O acesso a esse medicamento na atenção básica ficou restrito e a rede incluiu o mesmo, mas não abasteceu as unidades de forma devida para assistir aos usuários." (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 26/2025, Conitec

Assim, na opinião dos respondentes a dapagliflozina foi considerada efetiva, principalmente, na redução de hospitalizações, morte cardiovascular e morbimortalidade, o medicamento também apresentou benefícios clínicos na melhora da função cardíaca, da função renal e de sintomas relacionados à insuficiência cardíaca. Além disso, foi mencionado o controle glicêmico como efeito positivo desse medicamento, também considerado efetivo no tratamento da diabetes mellitus. As contribuições realçaram a facilidade de adesão ao tratamento devido à comodidade posológica, com dose única diária, e a tolerabilidade, com um bom perfil de segurança e baixa ocorrência de eventos adversos. Com relação aos eventos adversos, foram mencionadas as infecções urinárias e fúngicas genitais. As principais dificuldades apontadas tratam de barreiras de acesso, seja por conta do alto custo do medicamento, seja pelo difícil acesso pelo SUS e pelo programa Farmácia Popular.

A redução de hospitalizações e de morte cardiovascular, bem como a melhora do estado funcional dos pacientes também foram considerados como benefícios clínicos pelo Comitê de Medicamentos da Conitec em sua recomendação favorável à incorporação. As contribuições da consulta pública relativas à experiência e opinião apontam, por um lado, para um efetivo controle de sintomas da insuficiência cardíaca e, por outro lado, para dificuldade de acesso à dapagliflozina. Ao expressar apoio à incorporação devido à eficácia e ao potencial de rápida distribuição da tecnologia, percebe-se um alinhamento entre a percepção do Comitê e as demandas destacadas nas contribuições.

### Análise de dados clínicos e econômicos

Em relação ao impacto clínico da incorporação da dapagliflozina foi mencionado na consulta pública a importância do estudo Deliver-HF, que está presente no relatório da Conitec, em três contribuições. Outras contribuições destacam que a incorporação do medicamento em questão privilegia a redução da mortalidade pelos pacientes que utilizam a dapagliflozina. Também foi observado alguns relatos mencionando a melhora clínica na Insuficiência Cardíaca Crônica e

na função renal dos usuários.

Além do destacado anteriormente, duas contribuições mencionam que a dapagliflozina está incluída em outros PCDTs, tais como da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Diabetes e em diretrizes de sociedades internacionais (ADA, ESC e AHA).

Entre os relatos que recomendam a incorporação foram citados também alguns artigos científicos, entre eles o DAPA-CKD, DAPA-HF, DECLARE-TIMI 58 e o Emperor-Preserved trial, que demonstraram a eficácia de medicamentos, como dapagliflozina e empagliflozina, na redução de hospitalizações e eventos cardiovasculares em pacientes com ICFEP. Convém destacar que este último estudo também foi mencionado para justificar o impacto econômico.

Outra contribuição justifica que além da dapagliflozina ser recomendada em diretrizes nacionais e internacionais, menciona como justificativa o artigo “DELIVER trial Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction, DOI: 10.1056/NEJMoa2206286”.

Em relação ao impacto econômico da incorporação da dapagliflozina foi mencionado em uma contribuição o estudo “Cost-Effectiveness of Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction: the DELIVER Trial, <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07515-3>” como justificativa para incorporação.

Além das contribuições dos profissionais de saúde, pacientes e cuidadores, destaca-se também uma contribuição de uma Organização da Sociedade Civil, que apenas mencionou a necessidade da incorporação da dapagliflozina, porém apresentar justificativa. Enquanto isso a Sociedade Brasileira de Cardiologia (RN) reforçou a necessidade de incorporação ao SUS, pois a Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada (IC-FEP) corresponde a uma grande parte das hospitalizações no Brasil (em torno de 40%), e o arsenal terapêutico é muito restrito. A dapagliflozina, bem como a empagliflozina, demonstrou redução de eventos e está recomendada como classe IA nas diretrizes internacionais.

A empresa fabricante Astra Zeneca do Brasil encaminhou uma contribuição destacando a necessidade de incorporação, justificando que a maioria dos ensaios clínicos falharam em demonstrar benefícios clínicos significativos para tratamentos de pacientes com IC e uma FEVE > 40%. O tratamento atual tem se limitado ao manejo de comorbidades e da congestão com diuréticos. Portanto, a dapagliflozina é eficaz na redução de agravamento e hospitalização por IC, promoção de alívio sintomático dos pacientes e redução de mortalidade cardiovascular no desfecho combinado, independente da FEVE. Além disso, o modelo econômico demonstrou que a incorporação da dapagliflozina ao sistema de saúde mostra-se altamente custo-efetiva, apresentando uma razão de custo-efetividade significativamente inferior ao limiar estabelecido pelo Ministério da Saúde.

A Sociedade Brasileira de Diabetes foi favorável à incorporação, justificando que a ICFEP permanece como uma das principais causas de hospitalização e morte cardiovascular. O uso de inibidores de SGLT2 demonstraram reduzir hospitalização nesses indivíduos. O uso em pacientes do SUS reduzirá custos e demanda nas unidades de emergência e melhorará a qualidade de vida dos enfermos.

O Instituto Lado a Lado pela vida foi favorável e mencionou que trabalha junto às doenças cardiovasculares desde o ano de 2014. Além da prevenção, o Instituto também trabalha para destacar o alto risco cardiovascular e a necessidade de políticas públicas voltadas para esta condição, assim como para a adesão ao tratamento para todos com diagnóstico

de doenças do coração. A dapagliflozina resultou em uma redução significativa no risco de piora da IC e morte cardiovascular, e pode reduzir hospitalizações e melhorar o estado funcional dos pacientes e sua recente incorporação no programa de Farmácia Popular para pacientes com cardiopatia facilita muito o acesso e o tratamento pois possui eficácia e reiteramos o seu potencial para acesso e distribuição mais rápidos por meio de redes de saúde já existentes. Além disso, ela contribui para a melhora da capacidade de realização de atividades diárias, promovendo maior disposição e bem-estar geral, sendo que ainda colabora na redução de sintomas como falta de ar e fadiga, que impactam diretamente na qualidade de vida.

A Sociedade Brasileira de Nefrologia foi favorável e justificou que a doença renal crônica está diretamente relacionada à insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada. A retenção hidrossalina que acontece nestes pacientes leva à hipertrofia de câmaras do coração, sobrecarga de ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, podendo evoluir para fração de ejeção reduzida, aumentando o risco de óbito, arritmias e eventos isquêmicos nessa população. A calcificação vascular é comum na doença renal, contribuindo para elevação de pressão arterial, doença aterosclerótica e alterações cardíacas diversas, com aumento de morte súbita. Dessa forma, é imprescindível o início precoce do tratamento com drogas que vão modificar essa realidade e o prognósticos de pacientes com doença renal e insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada.

### **Experiência com a tecnologia em avaliação**

Entre as contribuições que relataram experiência prévia com a dapagliflozina, destacam-se os seguintes relatos positivos, que mencionam que a tecnologia em questão melhora a qualidade de vida dos pacientes e favorecem o controle das doenças, tais como ICC, DM2 e DRC, principalmente por meio da redução da mortalidade e das internações, melhorando o controle da pressão arterial e do peso corporal.

Além disso, outros relatos positivos descrevem a melhora na dispneia, no edema e permitem que os pacientes sejam mais tolerantes às atividades físicas. Outras contribuições ainda destacam que o medicamento pode favorecer o remodelamento cardíaco e ampliar a sobrevida, reduzindo os efeitos congestivos, além dos edemas pulmonares. Outro aspecto considerado favorável à incorporação da tecnologia é que a dapagliflozina pode ser administrada em dose única, o que melhora a adesão ao tratamento.

Entre os aspectos negativos destacados nas contribuições, os mais citados foram a dificuldade de acesso e o custo da dapagliflozina. Em relação às reações adversas, a mais citada foi a infecção urinária, que pode ser de origem fúngica ou recorrente, causada por bactérias, entretanto as contribuições mencionam que o tratamento é simples e os casos são raros.

Outras reações adversas citadas nas contribuições foram dermatite e desidratação por aumento da diurese. Também destacam que se deve ter cautela ao iniciar o tratamento com a dapagliflozina, principalmente em idosos com função renal limítrofe, que provavelmente necessitarão de ajuste de dose, e em mulheres com higiene precária, que podem ser mais propensas às infecções urinárias.

## **Experiência com outras tecnologias**

As contribuições que relatam experiência com outras tecnologias citam medicamentos que podem auxiliar no tratamento da insuficiência cardíaca, tais como os IECA, BRA, diuréticos, beta bloqueadores e antidiabéticos orais, entretanto as mesmas contribuições destacam que a dapagliflozina é fundamental, principalmente em associação com estes fármacos para otimizar o tratamento.

Algumas contribuições ainda mencionam que existe a necessidade de medicamentos associados para melhorar a função respiratória. Outra contribuição destaca que a otimização do tratamento e a melhora do controle da insuficiência cardíaca só pode ser alcançado com a associação entre um iSGLT2, diurético, iECA, BRA, sacubitril-valsartan (ARNI) e semaglutida (agonista do GLP1).

## **19. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO FINAL**

Na apreciação final, o Plenário retomou os elementos da análise apresentados na fase preliminar e incorporou as contribuições recebidas na consulta pública, concentrando a discussão no impacto orçamentário elevado e no benefício clínico marginal para a população com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF). Embora se reconheça a boa qualidade metodológica dos estudos clínicos e a existência de custo-efetividade favorável em diferentes cenários, prevaleceu o entendimento de que o ganho clínico é modesto e que o impacto fiscal projetado é alto e incerto, justificando a alteração da recomendação de favorável para desfavorável nesta etapa.

Do ponto de vista econômico, os conselheiros destacaram que as projeções apontam para impacto orçamentário classificado como “alto”, com estimativas que, nos cenários mais agressivos de difusão, alcançam cifras elevadas no horizonte de cinco anos. A coordenação esclareceu que, embora haja a possibilidade de parte da população alvo já estar sendo atendida por outras indicações do mesmo medicamento via Farmácia Popular, o programa adota critério etário ( $\geq 65$  anos) e não mensura por indicação clínica, o que dificulta aferir com precisão a interseção dos públicos e, portanto, o grau de “substituição” de gastos entre linhas de cuidado. Ainda que dispensações no Farmácia Popular também componham o gasto público, não foi possível quantificar de forma acurada o quanto essa sobreposição reduziria o impacto específico da ampliação para HFpEF.

Na comparação entre análises, registrou-se que o NATS utilizou QALY na avaliação econômica, ao passo que a empresa não o fez, e considerou uma redução da população efetivamente elegível ao pressupor cerca de 12% de acesso prévio via Farmácia Popular. Tais escolhas metodológicas explicam a diferença entre os resultados apresentados. Por outro lado, o desfecho de internação, embora relevante para o SUS, foi reconhecido como complexo no contexto brasileiro (influenciado por acesso, protocolos e superlotação), e não foi o principal fator explicativo para a divergência entre os impactos estimados. Em síntese, mesmo preservando a adequação do modelo de impacto orçamentário da demandante, a leitura consolidada do Plenário foi de que o risco fiscal permanece elevado e com incertezas relevantes quanto à população.

No plano clínico-assistencial, o Plenário reconheceu o benefício do medicamento, porém com magnitude considerada modesta em HFpEF quando comparada à fração reduzida (HFrEF). Foram ressaltados indicadores como NNT=33 e redução relativa de risco próxima de 18% para os desfechos combinados, além de reduções absolutas pequenas em reinternações (por exemplo, 13% para 10%) e diferenças ainda menores em visitas à emergência sem internação (valores próximos de 2,5% para 1,9%). Argumentou-se que, na prática, trata-se de população heterogênea, muitas vezes estável, em que internações podem ser desencadeadas por outras condições clínicas (como infecções), e que o fármaco deve ser visto como opção terapêutica no arsenal do clínico, aplicável caso a caso, e não como terapia mandatória para todos com HFpEF. Também foram lembrados potenciais eventos adversos de classe, exigindo parcimônia e acompanhamento, sobretudo em cenários de polimedicação.

Adicionalmente, o Plenário ponderou a dinâmica recente de expansão de acesso ao mesmo medicamento por diferentes indicações, aliada à gratuidade no Farmácia Popular, que produziu crescimento acelerado da demanda. Embora o Ministério da Saúde tenha conduzido negociações de preço com a demandante, conte com a entrada de genéricos e disponha de portaria<sup>1</sup> prevendo redução de aproximadamente 35% no valor de pagamento a partir de 2026, tais medidas foram consideradas insuficientes, para compensar o alto impacto orçamentário frente ao benefício clínico marginal.

Houve manifestação favorável de membros que enfatizaram o alto nível das evidências e a expectativa de que um PCDT mais ajustado possa qualificar o uso e potencialmente maximizar benefícios na prática (inclusive pela redução de chegadas ao pronto-socorro não capturadas integralmente pelos indicadores de internação). No entanto, a maioria dos votos acompanhou a leitura de que, diante do benefício clínico incremental modesto e do impacto orçamentário elevado, não se justifica a ampliação da cobertura para HFpEF neste momento.

## 20. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 147<sup>a</sup> Reunião Ordinária, no dia 08 de dezembro de 2025, deliberou por maioria simples, não recomendar a incorporação da dapagliflozina para adultos com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE > 40%) e classe funcional NYHA II a IV em uso de terapia padrão. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.068/2025.

---

<sup>1</sup> PORTARIA GM/MS Nº 9.210, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2025, que altera a Portaria GM/MS nº 8.407, de 6 de novembro de 2025, que altera os valores de referência da dapagliflozina e da fralda geriátrica constantes do Anexo I do Anexo LXXVII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017.

## 21. REFERÊNCIAS

1. Henning RJ. Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *World J Cardiol.* 2020 Jan 26;12(1):7–25.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2024 Jan 3;26(1):5–17.
3. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jun 3;13(6):368–78.
4. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;
5. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Düngen HD, et al. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clinical Research in Cardiology.* 2011 Sep 17;100(9):755–64.
6. Desai N, Olewinska E, Famulski A, Remuzat C, Francois C, Folkerts K. Heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A review of disease burden and remaining unmet medical needs within a new treatment landscape. *Heart Fail Rev.* 2024 Feb 27;
7. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec 6;19(12):1574–85.
8. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 May 8;20(5):853–72.
9. Zareini B, Blanche P, D'Souza M, Elmegaard Malik M, Nørgaard CH, Selmer C, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Impact of Heart Failure on Prognosis Compared to Other Cardiovascular Diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020 Jul;13(7).
10. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res.* 2019 May 24;124(11):1598–617.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May;79(17):1757–80.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
14. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2020 Mar 24;141(12):1001–26.

15. Edelmann F. Epidemiologie und Prognose der Herzinsuffizienz. *Herz*. 2015 Apr 26;40(2):176–84.
16. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jul 20;355(3):260–9.
17. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, Abegaz TM. Patients with HFpEF and HFrEF have different clinical characteristics but similar prognosis: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Dec 21;16(1):232.
18. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jul 20;355(3):251–9.
19. Kontogeorgos S, Thunström E, Johansson MC, Fu M. Heart failure with preserved ejection fraction has a better long-term prognosis than heart failure with reduced ejection fraction in old patients in a 5- year follow-up retrospective study. *Int J Cardiol*. 2017 Apr;232:86–92.
20. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012 Jul 2;33(14):1750–7.
21. Cestari VRF, Garces TS, Sousa GJB, Maranhão TA, Souza JD, Pereira MLD, et al. Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996–2017. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Nov 17;
22. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;
23. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;
24. Subramaniam AV, Weston SA, Killian JM, Schulte PJ, Roger VL, Redfield MM, et al. Development of Advanced Heart Failure: A Population-Based Study. *Circ Heart Fail*. 2022 May;15(5).
25. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020 Mar 5;22(3):391–412.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. Brasília; 2020.
27. Cleland JGF. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct 1;27(19):2338–45.
28. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2008 Dec 4;359(23):2456–67.
29. Fonarow GC. Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical Outcomes; *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(8):847.
30. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical Effectiveness of Beta-Blockers in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan;53(2):184–92.
31. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 10;373(24):2314–24.

32. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure. *Circulation*. 2006 Aug;114(5):397–403.
33. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017 Nov 30;19(11):1495–503.
34. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014 Apr 10;370(15):1383–92.
35. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation*. 2015 Jan 6;131(1):34–42.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Linhas de cuidado - Insuficiência Cardíaca (IC) no adulto [Internet]. 2022 [cited 2024 May 31]. Available from: [https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/insuficiencia-cardiaca-\(IC\)-no-adulto/](https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/insuficiencia-cardiaca-(IC)-no-adulto/)
37. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022 Sep 22;387(12):1089–98.
38. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
39. AstraZeneca. Bula Dapagliflozina. AstraZeneca. 2023.
40. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unravelled? *Curr Heart Fail Rep*. 2021 Oct 15;18(5):315–28.
41. Food and Drug Administration (FDA). FARXIGA® (dapagliflozin). Factsheet [Internet]. FDA. 2023 [cited 2024 Mar 4]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/202293s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202293s026lbl.pdf),
42. European Medicines Agency. Forxiga. EPAR [Internet]. EMA. 2023 [cited 2024 Mar 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>
43. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
44. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 2021 Nov 28;27(11):1954–60.
45. Lewis GD, Gosch K, Cohen LP, Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. Effect of Dapagliflozin on 6- Minute Walk Distance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: PRESERVED-HF. *Circ Heart Fail*. 2023 Nov;16(11).
46. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
47. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;14898.
48. Schünemann H BJGGOA. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.

Updated October 2013. The GRADE Working Group. 2013.

49. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022 Sep 27;28(9):1956–64.
50. Bhatt AS, Kosiborod MN, Vaduganathan M, Claggett BL, Miao ZM, Kulac IJ, et al. Effect of dapagliflozin on health status and quality of life across the spectrum of ejection fraction: Participant-level pooled analysis from the <scp>DAPA-HF</scp> and <scp>DELIVER</scp> trials. *Eur J Heart Fail.* 2023 Jul 7;25(7):981–8.
51. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction. Technology appraisal guidance TA902 [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 4]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta902>
52. Pharmaceutical Benefits Scheme. PBS. Dapagliflozin: Tablet 10 mg; Forxiga®. Public Summary Document (PSD) July 2023 PBAC Meeting. Australia; 2023.
53. Jabbour S. Durability of response to dapagliflozin: a review of long-term efficacy and safety. *Current Medical Research and Opinion.* 2017;33(9):1685–96.
54. Anderson SL. Dapagliflozin efficacy and safety: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(6):242-54.
55. Tentolouris A et al. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environmental Res and Public Health.* 2019;16:1-27.
56. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value Health.* 2014;17(1):5-14.
57. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=I50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=4,2,3>
58. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=\(Cardiac%20Failure\)%20AND%20\(\(Preserved%20Ejection%20Fraction%2040%25\)%20OR%20\(Ventricular%20Ejection%20Fraction\)\)&primComp=2020-01-01\\_&aggFilters=ages:adult,phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int](https://clinicaltrials.gov/search?cond=(Cardiac%20Failure)%20AND%20((Preserved%20Ejection%20Fraction%2040%25)%20OR%20(Ventricular%20Ejection%20Fraction))&primComp=2020-01-01_&aggFilters=ages:adult,phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int)
59. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
60. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
61. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
62. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
63. Clinicaltrials.gov. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05562063>.
64. Clinicaltrials.gov. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435626>.

## APÊNDICE 1 – ESTUDO DE PATENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de dezembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(1) Cortellis e Orange book: buscou-se o seguinte termo: ["forxiga OR dapagliflozin"];

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;

(3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número do depósito do documento de patente nacional. Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia dapagliflozina, foram identificados 11 (onze) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1. Em relação à patente PI0311323-0, a mesma foi concedida e está "sob julgamento". Assim, aguarda-se a conclusão do processo judicial para confirmar ou não a declaração de nulidade da patente. Até lá, a patente permanece em vigor.

TABELA 1. Patentes vigentes para a tecnologia dapagliflozina depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de vigência	Tipo de patente
PI0311323	Composto inibidor de c-aryl glicosídeo SGLT2, composição farmacêutica e combinação	Astrazeneca AB (SE)	15/05/2023 "sub judice"	Produto(a)
PI0510419.	Comprimido revestido e método para preparar um comprimido revestido	Astrazeneca AB (SE)	26/05/2025	Formulação(b)
PI0509946	Composição na forma de micropartículas para a liberação prolongada de um polipeptídeo biologicamente ativo	Alkermes Pharma Ireland Limited (IE) / Amylin Pharmaceuticals, LLC (US)	15/04/2025	Formulação(b); Novo Uso(c)
PI0615358	Usos de composições compreendendo um copolímero	AstraZeneca Pharmaceuticals LP (US)	18/08/2026	Formulação(b); Novo Uso(c)

	biocompatível PO-LI( LACTÍDEOCO- GLICOLÍDEO) E EXENDINA-4.			
BR122017015098	Formulações farmacêuticas de liberação imediata que contêm hidrato de propileno glicol de dapagliflozina	Astrazeneca AB (SE)	21/03/2028	Formulação(b)
PI0809233	Formulação farmacêutica de liberação imediata que contem hidrato de propileno glicol de dapagliflozina	Astrazeneca AB (SE)	21/03/2028	Formulação(b)
BR122017015106	Estrutura de cristal de formula 1B e composição farmacêutica	Astrazeneca AB (SE)	21/06/2027	Derivado do produto(d)
BR122017021516	Processo de preparação de uma estrutura de cristal de solvato de (S)- propileno glicol de fórmula IA	Astrazeneca AB (SE)	21/06/2027	Derivado do produto(d)
PI0713544	Estrutura de cristal de solvato de (s)- propileno glicol de fórmula ia	Astrazeneca AB (SE)	21/06/2027	Derivado do produto(d)
PI0921375	Composto, composição farmacêutica, e, uso de um composto	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	11/11/2029	Produto(a); Novo Uso(c)
BR112020004107	Composição medicinal compreendendo inibidor de sglt-2 e bloqueador do receptor de angiotensina	Autotelic bio INC. (KR)	31/08/2038	Combinação de medicamentos (e); Formulação (b)

(a) Produto; Novas pequenas moléculas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são utilizados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos, etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. (b) Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. (c) Novo Uso - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). (d) Derivado do produto: Novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. A mesma molécula básica deve ser a entidade terapêutica. (e) Combinação de medicamentos: Uso de uma combinação de medicamentos paratratamento. (Fonte: Cortellis Intelligence)

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, quererá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), econfere ao titular o direito de impedir terceiro, não

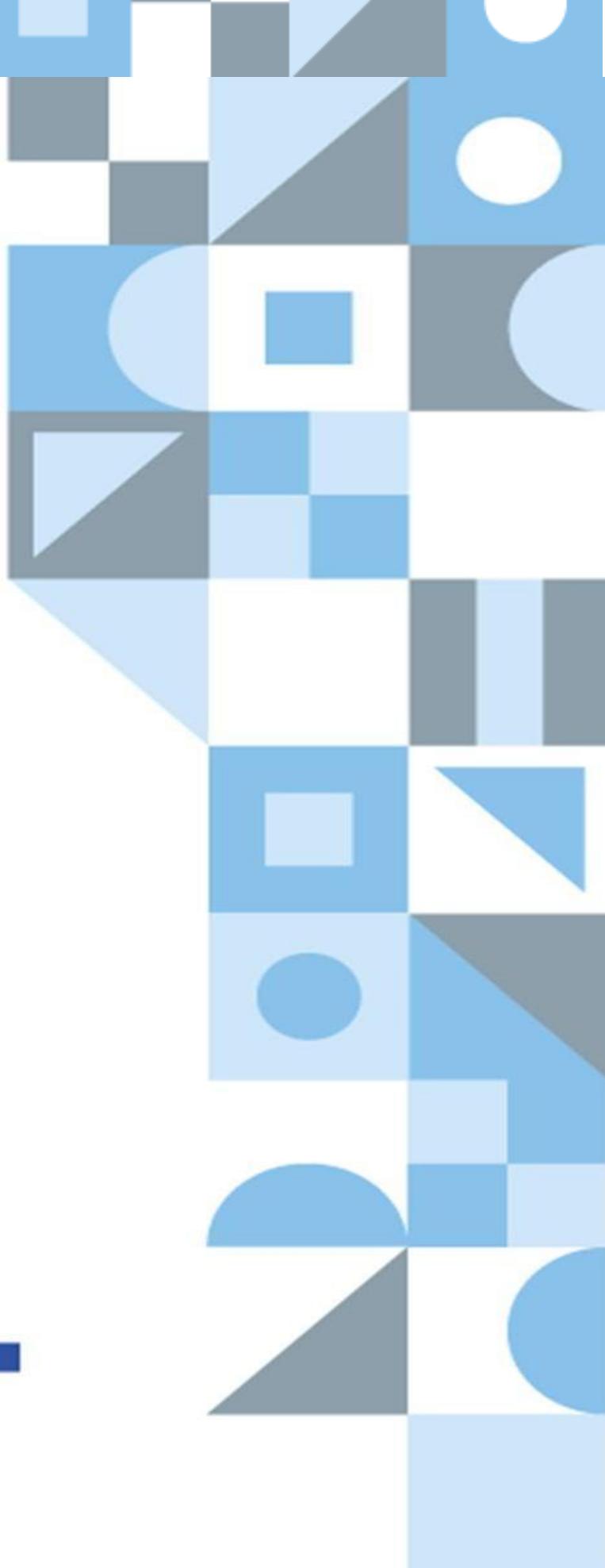
autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas elimitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido torne-se de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

## Referências

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 10 de fev. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 10 de fev. de 2025.
3. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 10 de fev. de 2025.
4. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 10 de fev. de 2025.
5. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 10 de fev. de 2025.
6. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 10 de fev. de 2025.
7. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 10 de fev. de 2025.



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

GOVERNO FEDERAL



DISQUE  
SAÚDE **136**