



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria João Pinto da Fonseca Amado

Relatório de Estágio sob a orientação da Dra. Ana Sofia Lopes Baptista e Monografia intitulada “Análise de Processos de Financiamento de Medicamentos utilizados no Tratamento da Insuficiência Cardíaca” sob a orientação do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023

## Declaração de Autoria

Eu, Maria João Pinto da Fonseca Amado, estudante do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018284893, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Análise de Processos de Financiamento de Medicamentos utilizados no Tratamento da Insuficiência Cardíaca” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de julho de 2023.



---

(Maria João Pinto da Fonseca Amado)



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria João Pinto da Fonseca Amado

Relatório de Estágio sob a orientação da Dra. Ana Sofia Lopes Baptista e Monografia intitulada “Análise de Processos de Financiamento de Medicamentos utilizados no Tratamento da Insuficiência Cardíaca” sob a orientação do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023

## **Agradecimentos**

*À minha Mãe, ao meu Pai e ao meu Irmão, pelo suporte incondicional e motivação em todas as minhas etapas.*

*Ao meu Avô Luís, o meu segundo Pai, que apesar de ter partido durante o meu percurso académico foi sem dúvida um alicerce, e continua a ser.*

*À minha Avó Adelina, a minha segunda Mãe, por todo o apoio incansável.*

*À minha Avó Amélia e ao meu Avô Adriano, que apesar de não estarem presentes fisicamente, estão sempre presentes no meu pensamento.*

*Aos meus Tios, Maria João e Rui, por me acompanharem e apoiarem sempre em tudo.*

*Ao Professor Doutor Carlos Alves, por toda a disponibilidade, compreensão e conselhos, que me ajudaram a realizar e melhorar este trabalho.*

*À Dra. Ana Baptista, pelo apoio, amizade e amabilidade ao longo destes meses.*

*À Farmácia Santa Isabel, por toda a aprendizagem e acolhimento.*

*À Inês, Luana, Matilde, Sofia e Victoria, pela amizade e por terem tornado este percurso ainda mais agradável.*

*À Faculdade de Farmácia de Coimbra e todos os docentes e não docentes, por estes inesquecíveis 5 anos.*

*Muito obrigada a todos os que fizeram parte deste percurso!*

## Índice

|  |    |
|--|----|
| Agradecimentos .....   | 3  |
| <b>Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária</b>  |    |
| Lista de Abreviaturas .....  | 6  |
| 1. Introdução.....   | 7  |
| 2. Farmácia Santa Isabel .....   | 8  |
| 3. Análise SWOT .....  | 9  |
| 3.1. Forças.....   | 9  |
| 3.1.1. Referência nos Produtos de Uso Veterinário .....  | 9  |
| 3.1.2. Entregas ao domicílio e Serviços na Farmácia .....  | 9  |
| 3.2. Fraquezas .....   | 10 |
| 3.2.1. Localização.....  | 10 |
| 3.2.2. Ações publicitárias .....   | 10 |
| 3.3. Oportunidades.....  | 10 |
| 3.3.1. Mercado digital.....  | 10 |
| 3.3.2. Diversidade de utentes .....  | 11 |
| 3.4. Ameaças .....   | 11 |
| 3.4.1. Medicamentos esgotados e inflação.....  | 11 |
| 3.4.2. Locais de venda de MNSRM.....   | 12 |
| 3.4.3. Automedicação e publicidade a MNSRM.....  | 12 |
| Casos Clínicos .....   | 13 |
| Considerações Finais .....   | 15 |
| Bibliografia .....   | 16 |
| <b>Parte II - Monografia: “Análise de Processos de Financiamento de Medicamentos utilizados no Tratamento da Insuficiência Cardíaca”</b> |    |
| Lista de Abreviaturas .....  | 18 |
| Resumo .....   | 21 |
| Abstract .....   | 22 |
| Introdução.....  | 23 |
| Métodos.....   | 26 |
| Indicação terapêutica .....  | 29 |
| Critérios de inclusão e critérios de exclusão dos estudos.....   | 30 |
| Intervenção e comparador .....   | 36 |
| Medidas de resultado e classificação da sua importância .....  | 37 |
| Outcomes .....   | 38 |
| Avaliação de evidência por <i>outcome</i> .....  | 41 |
| Qualidade da evidência submetida.....  | 43 |
| Valor terapêutico acrescentado .....   | 44 |
| Avaliação económica.....   | 44 |
| Conclusões.....  | 45 |
| Bibliografia .....   | 47 |

# Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Santa Isabel

## **Lista de Abreviaturas**

FC – Farmácia Comunitária

FSI – Farmácia Santa Isabel

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PUV – Produtos de Uso Veterinário

## I. Introdução

O Farmacêutico é um profissional de saúde com amplo espectro de atuação, pela sua vasta área de conhecimento e inúmeras saídas profissionais, não só relacionadas com o medicamento mas também com análises clínicas, dermocosmética, indústria alimentar, entre outros. O Farmacêutico está presente em todas as etapas do medicamento, desde o seu fabrico até à sua dispensa, bem como após a administração dos medicamentos em que está presente a Farmacovigilância.

A Farmácia Comunitária (FC) é por diversas vezes o primeiro e único local de contacto do utente com os cuidados de saúde, o que revela que existe confiança e reconhecimento da responsabilidade do Farmacêutico como agente de saúde pública e especialista do medicamento. Na FC para além da dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), há também lugar para aconselhamento e intervenção farmacêutica, administração de injetáveis, medição de parâmetros bioquímicos e de análise e identificação das necessidades dos utentes.

O Estágio Curricular é uma das etapas finais para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, tem como objetivo consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos, mas também é um período de aprendizagem e de ligação da partilha académica com a realidade do dia-a-dia.

Iniciei o estágio curricular dia 9 de janeiro até 12 maio e retomei dia 19 de junho tendo finalizado a 28 de junho de 2023 na Farmácia Santa Isabel (FSI), localizada na Avenida Sá da Bandeira, em Coimbra. Escolhi a FSI devido à proximidade da minha área de residência e por ser a Farmácia que habitualmente frequento.

O presente relatório aborda a minha experiência na FC, com base numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), ou seja, Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças. Esta análise é efetuada a dois níveis: interno (Forças e Fraquezas da Farmácia) e externo (Oportunidades e Ameaças que estão fora do controlo da Farmácia, mas que não podem ser ignoradas).

## 2. Farmácia Santa Isabel

A Farmácia Santa Isabel localiza-se num local central da cidade de Coimbra, a Avenida Sá da Bandeira, n.º 28.

A entrada é constituída por uma porta de vidro, sendo que de cada lado possui uma montra em vidro que está devidamente preenchida. Dentro da Farmácia o utente encontra três balcões de atendimento, dispõe também de uma mesa e cadeira para os utentes com dificuldades motoras, para que deste modo estejam confortáveis durante o atendimento. A zona de atendimento possui lineares relacionados com a higiene oral, produtos de uso veterinário (PUV), dermocosmética e MNSRM que o Farmacêutico pode aconselhar relacionados com diversas afeções, entre outros.

A FSI é composta por dois pisos, no piso 0 encontra-se a zona de atendimento, o gabinete da Diretora Técnica, a área de receção e gestão de encomendas, locais devidamente identificados para armazenamento de medicamentos, a instalação sanitária e o frigorífico para armazenamento de produtos de frio. O piso I é constituído pelo laboratório para preparação de Medicamentos Manipulados, o gabinete de apoio ao utente onde se realiza aconselhamento na área da Nutrição e Podologia, bem como uma área para armazenamento de medicamentos.

O horário de funcionamento da FSI nos dias úteis é das 8h às 20h, sendo ao sábado das 8h às 13h. De acordo com a Administração Regional de Saúde do Centro, a Farmácia realiza serviço permanente de vinte e quatro horas a cada vinte dias, de modo a assegurar as necessidades durante esse período.

A FSI é uma referência a nível dos Produtos de Uso Veterinário, não só pelo saber e empenho que possui nesta área, como também pela diversidade de produtos e medicamentos destinados aos animais. É também procurada por turistas, residentes da baixa de Coimbra, bem como da periferia. Contudo, a maioria dos clientes estão fidelizados e possuem uma relação de confiança e amizade com os Farmacêuticos da FSI.

Ao longo do estágio desempenhei várias funções, tais como: organização e gestão dos lineares da Farmácia, aconselhamento farmacêutico, medição de glicemia e pressão arterial, receção de encomendas, atendimento ao público, armazenamento de medicamentos, aprovisionamento e gestão de stock, análise de listas de controlo de prazos de validade e análise de notas de encomenda.

Durante o armazenamento, é seguida a regra “*First expired, First out*”, ou seja, o primeiro a expirar a validade é o primeiro a sair. Deste modo, garante-se que o produto com validade mais curta é vendido mais cedo que os restantes, mesmo que a Farmácia o tenha recebido depois, deste modo diminuem-se os custos associados a devoluções.

### 3. Análise SWOT

Tabela I - Análise SWOT

|  |   |
|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>Forças (Strengths)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Referência nos Produtos de Uso Veterinário</li><li>• Entregas ao domicílio e Serviços da Farmácia</li></ul> | <p style="text-align: center;"><b>Fraquezas (Weaknesses)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Localização</li><li>• Ações publicitárias</li></ul>  |
| <p style="text-align: center;"><b>Oportunidades (Opportunities)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mercado digital</li><li>• Diversidade de utentes</li></ul>                                       | <p style="text-align: center;"><b>Ameaças (Threats)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ruturas de stock</li><li>• Locais de venda de MNSRM</li><li>• Publicidade a MNSRM e automedicação</li></ul> |

#### 3.1. Forças

##### 3.1.1. Referência nos Produtos de Uso Veterinário

A FSI é sem dúvida uma Farmácia de referência nos PUV, devido à diversidade dos MNSRM, suplementos alimentares, produtos de saúde e aconselhamento na Saúde Animal.

Para a venda de medicamentos veterinários sujeitos a receita médica é obrigatório a apresentação de Receita Médico-Veterinária, sendo que estes registos são guardados durante um período de cinco anos. Efetua-se a verificação da receita analisando a data, identificação do animal e do seu detentor, nome da substância ativa ou medicamento, forma farmacêutica, dosagem, posologia e vinheta do Médico Veterinário. (1)

##### 3.1.2. Entregas ao domicílio e Serviços na Farmácia

A FSI efetua entregas ao domicílio de forma gratuita para valores superiores a 15€, de forma rápida e segura, quer seja de carro ou trotinete. Isto é uma mais-valia principalmente para os idosos com dificuldades na mobilidade, evitando assim uma deslocação.

De forma a prestar um serviço mais completo, a FSI dispõe de aconselhamento na área da Nutrição duas vezes por mês e de Podologia uma vez por mês. São duas valências que valorizam a Farmácia, permitindo o acompanhamento e indo de encontro às necessidades dos utentes.

Outra mais-valia da Farmácia é a Preparação Individualização da Medicação, ou seja, onde o Farmacêutico organiza e divide em compartimentos diferenciados pelo dia da semana

e hora da toma, as formas farmacêuticas orais sólidas de acordo com a posologia prescrita para o utente. (2) Tem como objetivo a administração correta da medicação e promoção de uma melhor adesão à terapêutica, direcionado essencialmente para doentes crónicos polimedicados. (2) É sem dúvida um serviço muito útil para os utentes, sendo preparado semanalmente por uma Farmacêutica e efetuada a dupla verificação pela Diretora Técnica.

## **3.2. Fraquezas**

### **3.2.1. Localização**

Tendo em conta que a FSI se situa num local central da cidade de Coimbra, na área externa envolvente à Farmácia o estacionamento é pago e existem diversas paragens de autocarro. Isto torna-se uma desvantagem quando os utentes vêm com pouco tempo à Farmácia e a única preocupação é serem atendidos com a máxima rapidez. Nestes casos, o Farmacêutico tem de cumprir os seus deveres, explicando a posologia e informação necessária, mas ao mesmo tempo ser sucinto sem deixar nada por dizer, mesmo que por vezes os utentes digam que já sabem apenas para que o atendimento acabe mais rápido.

Apesar da existência de uma Clínica Médica perto da FSI e de algum comércio local, o espaço envolvente à FSI são essencialmente edifícios devolutos e estabelecimentos noturnos. O que não é favorável tendo em conta que o público-alvo não é o mesmo e torna a zona pouco movimentada durante o seu horário de funcionamento.

### **3.2.2. Ações publicitárias**

Tendo em conta o impacto das plataformas digitais, é sem dúvida muito importante apostar no melhoramento e no alcance das mesmas. Dinamizar a página da Farmácia com ações publicitárias a produtos de saúde, atividades, sorteios, divulgação dos serviços prestados na Farmácia, campanhas promocionais e comunicação dos rastreios que ocorrem. É uma forma de atrair novos clientes e de publicitar as atividades da FSI.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Mercado digital**

Seria uma mais-valia para a FSI a existência de um site online, para agendamento do aconselhamento na área da Nutrição e Podologia, bem como para a venda de produtos de dermocosmética, produtos de uso veterinário, saúde oral, suplementos alimentares e outros produtos de saúde. Estando em conformidade com a Portaria n.º 1427/2007, de 2 de

novembro que “Regula as condições e os requisitos da dispensa de medicamentos ao domicílio e através da Internet”. (3) Salientar que deveria ser implementada uma linha telefónica associada a esse site para resolver as dúvidas dos consumidores e até, se necessário, aconselhamento farmacêutico.

### **3.3.2. Diversidade de utentes**

Pelo facto da FSI se localizar num local de passagem, é muito interessante observar e atender as diferentes necessidades dos utentes que frequentam a Farmácia, pois o atendimento varia bastante consoante o consumidor que se atende. Sendo um utente habitual é recorrente que apenas venha adquirir a sua medicação crónica e solicitar aconselhamento farmacêutico. Quando se trata de utentes que estão de passagem é bastante frequente que procurem produtos de dermocosmética, o que é uma ótima oportunidade para aplicar os conhecimentos referentes a esta área. A diversidade de utentes torna-se uma oportunidade da FSI captar os utentes ocasionais e torná-los utentes habituais.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Medicamentos esgotados e inflação**

Infelizmente, ao longo dos meses de estágio existiram diversas situações em que não foi possível encomendar o medicamento pelo facto de estar esgotado em todos os armazenistas e sem haver previsão da sua disponibilidade. O que implica e põe em causa a continuidade do tratamento e, nestes casos, o Farmacêutico tem de alertar o utente para contactar o Médico para que a medicação em causa seja revista e, caso seja possível, se opte por uma alternativa.

O que mais me entristeceu foi perceber que há utentes pouco compreensivos que atribuem a culpa à Farmácia, mesmo que se explique a razão aos utentes. Porque quando existe escassez de medicamentos, estes são fornecidos de forma rateada e é impossível satisfazer as carências de todos os utentes.

A FSI tentou sempre corresponder aos pedidos dos utentes e, inclusive, possui uma lista de medicamentos esgotados que todos os dias é pedida aos armazenistas de modo a tentar corrigir as faltas, foi também criada uma lista de espera dos utentes para os medicamentos esgotados e deste modo a sua gestão estar facilitada.

Outra realidade dos dias de hoje é a inflação que não está sob o controlo da Farmácia, o ambiente externo económico-social não é favorável e a capacidade económica dos

consumidores tem tendência a diminuir, mas os cuidados a ter com a saúde mantêm-se. É uma situação externa à Farmácia que não é fácil de gerir em tempos de crise.

### **3.4.2. Locais de venda de MNSRM**

Para além das Farmácias, também as parafarmácias têm autorização para vender MNSRM, estando estas geralmente localizadas nas grandes superfícies e sem um Farmacêutico presente. Existe a ideia criada que nestes locais os preços são mais acessíveis que na Farmácia, o que não corresponde à verdade. É também de alertar que são negócios correntes às Farmácias o que coloca em causa a sua viabilidade, mesmo que não vendam MNSRM. Além de que existe uma elevada procura de suplementos alimentares nestes locais em que não é tida em consideração as patologias nem a medicação que o utente faz, o que se torna perigoso. Por isso é que é tão importante o acompanhamento farmacêutico e a visualização do utente como um todo.

### **3.4.3. Automedicação e publicidade a MNSRM**

A automedicação é um risco de saúde pública, principalmente para o utente que a faz sem qualquer aconselhamento farmacêutico e que muitas vezes advém da publicidade a MNSRM na televisão ou por recomendação de outra pessoa sem habilitações na área. É recorrente, principalmente nos utentes mais idosos, solicitarem produtos de saúde devido à publicidade na televisão.

Nesta área o Farmacêutico tem uma intervenção importantíssima e é cada vez mais pertinente conhecer o utente e quais as suas necessidades, para deste modo fazer um acompanhamento e aconselhamento correto. No sentido de reduzir a automedicação, valorizar o aconselhamento farmacêutico e promover o uso racional do medicamento.

## **Casos Clínicos**

### **Caso 1**

Uma senhora dirige-se à FSI relatando que o seu filho de 14 anos se sente incomodado com a oleosidade da pele e com o acne. Referiu que não é um quadro de acne grave, apenas algumas borbulhas na zona da testa e oleosidade na zona T. Questionei se o adolescente tinha uma rotina diária de pele ou se já tinha utilizado algum produto, ao qual me respondeu negativamente.

Perante esta situação, referi que é essencial existir uma rotina diária com as seguintes etapas: Em primeiro lugar, utilizar um gel de limpeza com enxaguamento para retirar o sebo e as impurezas, contendo ativos para desobstruir os poros e purificar a pele sem ressecar, de manhã e à noite; De seguida, utilizar um creme hidratante com efeito mate, como por exemplo o Sebiaclear Mat+Pores<sup>®</sup>, que contém gluconolactona e ácido salicílico para suavizar a textura da pele e reduzir imperfeições, contém também niacinamida com efeito anti-inflamatório e regulação da produção de sebo. (4) Por fim, utilizar sempre um protetor solar com SPF 50+ de manhã da gama de pele oleosa, não-comedogénico e com uma textura fluída, para evitar as marcas pós-inflamatórias do acne e imperfeições na pele. Para um cuidado mais localizado recomendei Sebiaclear Cicapeel<sup>®</sup> com 14% de gluconolactona e ácido salicílico, que possuem capacidade queratolítica para aplicar à noite. (5)

### **Caso 2**

Uma jovem de 20 anos desloca-se à Farmácia queixando-se de ardor no rosto, comichão e desconforto nos olhos. Questionei se utilizou algum produto novo na sua rotina de pele, ao qual me respondeu que desde que começou com um desmaquilhante novo no rosto, que também aplica nos olhos, sentiu logo irritação na pele; acabou por referir que também sofre de rosácea. Questionei se o produto que colocou era adequado para o seu tipo de pele ao qual me respondeu que o desmaquilhante não era, mas o resto dos produtos que coloca sim. Descreveu a sua rotina e, de facto, os produtos eram todos adequados, exceto o desmaquilhante.

Perante esta situação, questionei se preferia um produto de limpeza para o rosto com ou sem enxaguamento, ao qual responde que prefere sem enxaguamento. Por isso, recomendei uma água micelar adequada a pele sensível para o rosto e um produto de limpeza específico para olhos sensíveis.

Dias mais tarde, a jovem voltou a farmácia demonstrando melhoras na sua pele e satisfação com os produtos.

### **Caso 3**

Um senhor chega à Farmácia queixando-se que os seus dois gatos adultos são muito higiénicos, mas formam muitas bolas de pêlo e isso causa-lhes desconforto, falta de apetite e vômitos. Questiono se costuma escovar os gatos e responde que sim. Neste caso recomendei a pasta de malte, sendo que o malte tem efeito laxante que permite regular a flora intestinal e facilitar a eliminação de bolas de pêlo, na sua constituição possui também ácidos gordos para regular o metabolismo e ter um pêlo mais brilhante e forte.

A administração é de 4cm de pasta duas vezes ao dia durante três dias para eliminar as bolas de pêlo, porém quando é dado como preventivo é suficiente 4cm de pasta, uma vez ao dia duas vezes por semana. Aconselhei também a utilizar um suplemento alimentar, o Anima-Strath Fortificante® (6), que melhora o apetite, aumenta a vitalidade e também ajuda na digestão, deve ser dado 2,5mL (meia colher de chá) por dia a cada gato.

### **Caso 4**

Uma senhora refere, com preocupação, que o seu cão tem alergias e coça muito o pêlo, refere que o animal está desparasitado, não tem nenhuma doença e, por enquanto, não tem feridas e pesa cerca de 10kg. Questionei se o champô que utiliza para lavar o cão era adequado, se introduziu algo na alimentação e rotina do cão, ao qual me responde que não.

Como não havia feridas e apenas prurido, recomendei um champô adequado a pele prurítica e irritada para acalmar a pele, o Douxo S3 Calm® (7) que fortalece a barreira cutânea e reequilibra a flora microbiana protetora, de modo a reduzir a irritação da pele. Conjuntamente, a toma de Patta Complexo Alergias® (8) um comprimido duas vezes ao dia, durante um período de três a oito semanas, administrado fora das refeições. Este suplemento alimentar é constituído por quercetina, beta-glucanos e bromelina, que vão ter ação anti-inflamatória.

### **Caso 5**

Uma senhora dirige-se à FSI queixando-se que tinha ido passear com os seus dois cães ao jardim e que desde aí os seus animais coçam-se muito e a senhora acha que têm pulgas.

Questiono se os animais estão desparasitados, ao qual me responde que estão apenas desparasitados internamente.

Referi que é muito importante fazer a desparasitação externa, pelos riscos e possíveis complicações para os animais bem como para os humanos que com eles coabitam. Ao qual a senhora refere que os animais apenas saem para um passeio de manhã e à noite, por isso não sabia que era necessário fazer a desparasitação externa, mas que, depois da explicação, reconhece a sua importância.

Tendo em conta que a desparasitação externa pode ser feita com pipetas, comprimidos ou coleira, questiono qual é o método que prefere, ao qual responde comprimidos e que os cães pesam cerca de 6kg.

Recomendei o Frontpro >4-10kg<sup>®</sup>, são comprimidos mastigáveis de sabor a carne grelhada com 28mg de afoxolaner, um inseticida e acaricida com ação nas pulgas e carraças e deve ser dado um comprimido por mês a cada cão. (9) Tendo em conta que esta situação foi na primavera e se aproximam os meses mais quentes, onde aumenta o risco de infeção, é também útil fazer a lavagem dos cães com um champô antiparasitário, que contém tetrametrina e butóxido de piperonilo com ação antiparasitária. A utilização pode ser feita duas vezes ao ano, ou uma vez por mês, conforme o grau de necessidade.

### **Considerações Finais**

O estágio curricular em Farmácia Comunitária representa uma das últimas etapas do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Foram meses de muita aprendizagem, aplicação e consolidação de conhecimentos relacionados com o MICF, mas também de crescimento pessoal. Vivenciei que de facto o Farmacêutico tem um grande impacto na vida dos utentes e é a quem recorrem primeiramente em caso de necessidade, o que revela confiança e reconhecimento da profissão.

Por fim, agradecer a toda a equipa da Farmácia Santa Isabel pela simpatia, carinho e ajuda durante este período. É sem dúvida uma equipa motivada e sempre disposta a ajudar.

Em especial, agradecer à Dra. Ana Baptista pela motivação, integração e convite para palestras e *workshops*, de forma a aumentar o meu conhecimento e por me incentivar a todas as atividades extra-farmácia que decorreram, foi sem dúvida um pilar muito importante durante o estágio.

## **Bibliografia**

- 1 – DGAV. - Implementação do Regulamento n.º 2019/6 de 11 de dezembro de 2018 – Manual de Dispensa de Medicamentos Veterinários.** Acedido em 25 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2022/02/DGAMV-manual-de-dispensa-compactado.pdf>
- 2 - ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - Norma geral – Preparação Individualizada da Medicação (PIM).** Acedido em 26 de maio de 2023. Disponível em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
- 3 - INFARMED, I.P. - Portaria n.º 1427/2007, de 2 de novembro – Regula as condições e os requisitos da dispensa de medicamentos ao domicílio e através da Internet.** Acedido em 26 de maio de 2023. Disponível em [https://www.infarmed.pt/documents/115786/1067254/023-AI\\_Port\\_1427\\_2007.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/115786/1067254/023-AI_Port_1427_2007.pdf)
- 4 - SVR. - Sebiaclear Mat+Pores.** Acedido em 27 de maio de 2023. Disponível em <https://pt.svr.com/products/mat-pores-2?variant=39870609850471>
- 5 - SVR. - Sebiaclear Cicapeel.** Acedido em 27 de maio de 2023. Disponível em <https://pt.svr.com/products/sebiaclear-cicapeel?variant=30868744274023>
- 6 - ANIMA-STRATH. - Anima-Strath Fotificante.** Acedido em 28 de maio de 2023. Disponível em <https://www.animastrath.pt/produto/anima-strath-100ml/>
- 7 - CEVA. - Douxo S3 Calm.** Acedido em 28 de maio de 2023. Disponível em <https://www.douxo.com/pt/douxo-s3-solucoes/douxo-s3-calm>
- 8 - PATTA. - Complexo Alergias.** Acedido em 29 de maio. Disponível em <https://www.patta.pt>
- 9 - BOEHRINGER INGELHEIM. - Frontpro® Comprimidos Mastigáveis para Cães.** Acedido em 1 de junho de 2023. Disponível em <https://frontline.pt/sites/default/files/2023-01/FRONTPRO.pdf>

## Parte II

### Monografia

“Análise de Processos de Financiamento de Medicamentos utilizados  
no Tratamento da Insuficiência Cardíaca”

Sob orientação do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves

## **Lista de Abreviaturas**

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ARAs – Antagonistas dos recetores da angiotensina II

ATS – Avaliação de Tecnologias de Saúde

CATS – Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde

CV – Cardiovascular

DAPA-HF – *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*

DATS – Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde

DCI – Denominação Comum Internacional

DM – Diabetes *Mellitus*

DM2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

EMPAROR-Reduced – *Outcome trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure, trial 1245.121*

EPAR – *European assessment reports* (Relatório Público Europeu de Avaliação)

FEVE – Fração de Ejeção Ventricular Esquerda

HIC – Hospitalização por Insuficiência Cardíaca

IC – Insuficiência Cardíaca

ICFEp – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFEr – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECAs – inibidores da enzima de conversão da angiotensina

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

iSGLT2 – inibidor do cotransportador de sódio-glucose 2

KCCQ – *Kansas City cardiomyopathy questionnaire*

MC – Mortalidade cardiovascular

MG – Mortalidade global

NT-proBNP – *N-terminal brain natriuretic peptide*

NYHA – *New York Heart Association*

PICO – *Patients, Intervention, Comparator e Outcome* (Pacientes, Intervenção, Comparador, Marcador)

RCM – *Resumo das Características do Medicamento*

SiNATS – *Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde*

## Índice de Tabelas

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Definição de ICFEr e ICFEp.....  | 25 |
| Tabela 2 - Classificação da escala NYHA.....  | 26 |
| Tabela 3 - Valores de NT-proBNP para inclusão no ensaio clínico - EPAR .....        | 32 |
| Tabela 4 - Valores de NT-proBNP para inclusão no ensaio clínico - CATS .....        | 35 |
| Tabela 5 - Intervenção e comparador da dapagliflozina .....                         | 36 |
| Tabela 6 - Intervenção e comparador da empagliflozina .....                         | 37 |
| Tabela 7 - Medidas de eficácia da dapagliflozina .....                              | 38 |
| Tabela 8 - Medidas de segurança da dapagliflozina .....                             | 38 |
| Tabela 9 - Medidas de eficácia da empagliflozina .....                              | 38 |
| Tabela 10 - Medidas de segurança da empagliflozina.....                             | 38 |
| Tabela 11 - Avaliação da evidência por outcome sobre a dapagliflozina (12) .....    | 42 |
| Tabela 12 - Avaliação da evidência por outcome sobre a empagliflozina (13).....     | 42 |
| Tabela 13 - Qualidade da evidência submetida em relação à dapagliflozina (12).....  | 43 |
| Tabela 14 - Qualidade da evidência submetida em relação à empagliflozina (13) ..... | 43 |

## Índice de Imagens

|   |    |
|---|----|
| Imagem 1 - Etapas da Avaliação de Tecnologias de Saúde. Retirado de (4) ..... | 24 |
| Imagem 2 - Síntese da Insuficiência Cardíaca. Retirado de (7).....            | 25 |
| Imagem 3 - Mecanismo de ação dos iSGLT2. Retirado de (16).....                | 29 |

## Resumo

A Avaliação de Tecnologias de Saúde tem como propósito a análise do financiamento das tecnologias de saúde, verificando se existem alternativas terapêuticas financiadas e já em utilização. Efetua-se uma análise comparativa do medicamento em questão em relação às alternativas da prática clínica, tendo em conta a eficácia e segurança da intervenção e do comparador.

Para isto, o processo inicia-se pela definição do PICO (*Patients, Intervention, Comparator e Outcome*), ou seja, definição da população, intervenção em avaliação, comparador utilizado e medidas de resultado. Após esta investigação reúne-se toda a informação necessária para efetuar a comparação e conclusão sobre a avaliação farmacoterapêutica e avaliação económica.

Este trabalho é uma análise dos processos de financiamento da dapagliflozina e da empagliflozina utilizadas para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida. Procedeu-se à investigação do Relatório Público Europeu de Avaliação, o EPAR, e o Relatório de Avaliação de Financiamento Público elaborado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde, para deste modo analisar o processo e as suas conclusões.

Após a análise, as principais diferenças identificadas foram acerca da população e dos *outcomes*. Tendo em conta que os medicamentos foram inicialmente aprovados para a insuficiência cardíaca crónica sintomática, a população considerada para efeitos de financiamento é um sub-grupo da inicial, ou seja, para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida.

Em relação aos *outcomes*, tanto para a dapagliflozina como para a empagliflozina, a Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde decidiu com base na avaliação da importância dos marcadores de eficácia e dos marcadores de segurança, sendo que a classificação da importância foi considerada crítica para marcadores secundários dos ensaios clínicos em análise. Porém, o marcador primário não foi valorizado da mesma forma como foi explorado nos ensaios clínicos, pelo facto de ser um marcador composto e a Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde não ter considerado nenhum marcador dessa mesma forma.

**Palavras-chave:** Avaliação de Tecnologias de Saúde, Insuficiência Cardíaca, iSGLT2, Avaliação Farmacoterapêutica, Avaliação Económica.

## **Abstract**

The purpose of Health Technology Assessment is to analyse the financing of health technologies, checking whether there are therapeutic alternatives which are financed and already in use. A comparative analysis of the medicine in question is carried out in relation to the alternatives in clinical practice, considering the effectiveness and safety of the intervention and comparator.

For this, the process begins with the definition of the PICO (Patients, Intervention, Comparator and Outcome), i.e. definition of the population, intervention under evaluation, comparator used and outcome measures. After this investigation all the necessary information is gathered to make the comparison and conclusion on the pharmacotherapeutic evaluation and economic evaluation.

This work is an analysis of the funding processes for dapagliflozin and empagliflozin used for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. The European Public Assessment Report, the EPAR, and the Public Financing Assessment Report by the Committee on Health Technology Assessment were investigated to analyse the process and its conclusions.

The main differences identified were about population and outcomes. Given that the medicines were initially approved for symptomatic chronic heart failure, the population considered for funding purposes is a sub-group of the initial one, for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction.

Regarding the outcomes, for both dapagliflozin and empagliflozin, the Health Technology Assessment Committee decided based on the assessment of the importance of efficacy markers and safety markers, and the importance rating was considered critical for secondary outcome of the clinical trials under review. However, the primary outcome was not rated in the same way as it was explored in the clinical trials, due to the fact that it is a composite outcome and the Health Technology Assessment Committee did not consider any outcome in that way.

**Keywords:** Health Technology Assessment, Heart Failure, iSGLT2, Pharmacotherapeutic Evaluation, Economic Evaluation.

## Introdução

O Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS) foi criado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) em 2015, pelo Decreto-Lei n.º97/2015, de 1 de junho, tendo como propósito a Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS), bem como da sua utilização. (1)

A Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) apoia o SiNATS e está encarregue de analisar os estudos de Avaliação Farmacoterapêutica e de Avaliação Económica, em articulação com a Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS). (1)

Em suma, “O SiNATS procede à avaliação técnica, terapêutica e económica das tecnologias de saúde, suportado por um sistema de informação que recolhe e disponibiliza informação para todas as entidades para decidir sobre a economia, eficácia e eficiência da utilização de uma tecnologia de saúde.” (1)

A ATS pode ocorrer em duas situações diferentes:

- *Ex-ante* - “avaliação efetuada antes da tecnologia estar disponibilizada no mercado, e geralmente antes da decisão de preço e financiamento”. (1)
- *Ex-post* - “avaliação ocorre já depois da tecnologia estar disponível no mercado”. (1)

Para isto, os titulares submetem ao INFARMED, I.P. um pedido de comparticipação para avaliar o valor terapêutico acrescentado, e se este for comprovado, posteriormente é efetuada a análise do custo-efetividade tendo sempre um comparador para exercer essa apreciação.

Para a ATS, mais concretamente na etapa da Avaliação Farmacoterapêutica, é elaborado o PICO que representa um acrónimo para *Patients, Intervention, Comparator* e *Outcome*, ou seja, população, intervenção, comparador e marcador. Estes 4 tópicos são essenciais, sendo que a população se refere aos pacientes integrados no estudo, a intervenção é referente ao medicamento que está em estudo, o comparador é a tecnologia que vai servir de comparação à intervenção em estudo e os marcadores são os resultados que estão em análise. (2)

Para a análise dos marcadores, e de acordo com a *Guideline* da Metodologia de Avaliação Farmacoterapêutica de Tecnologias de Saúde, para a classificação das medidas de eficácia e medidas de segurança existe uma escala de 1 a 9. Sendo a pontuação conferida pelos avaliadores de modo a hierarquizar as medidas consoante a sua importância que têm como propósito avaliar os efeitos dos tratamentos, a pontuação de 1 a 3 é classificada como não importante, de 4 a 6 como importante e de 7 a 9 crítico. (3)

Para a análise do Valor Terapêutico Acrescentado, é feita a comparação do efeito global do medicamento em avaliação com o do comparador, com fundamento num conjunto de medidas de eficácia e medidas de segurança previamente definidas. A magnitude do Valor Terapêutico Acrescentado pode ser classificada em 4 níveis: (3)

- Valor Terapêutico Acrescentado Maior;
- Valor Terapêutico Acrescentado Moderado;
- Valor Terapêutico Acrescentado Menor;
- Valor Terapêutico Acrescentado Não Quantificável.

A conclusão da Avaliação Farmacoterapêutica pode ter três resultados:

1. Reprova - o processo não continua;
2. É considerada equivalência - por isso faz uma análise de minimização de custos;
3. Apresenta Valor Terapêutico Acrescentado independentemente da sua extensão - o processo continua com a Avaliação Económica, fazendo um estudo de custo-efetividade.

Após a Avaliação Farmacoterapêutica, se esta tiver reunido as condições necessárias, é efetuada a Avaliação Económica através de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios da terapêutica em estudo face ao comparador que foi selecionado na etapa anterior. (3)

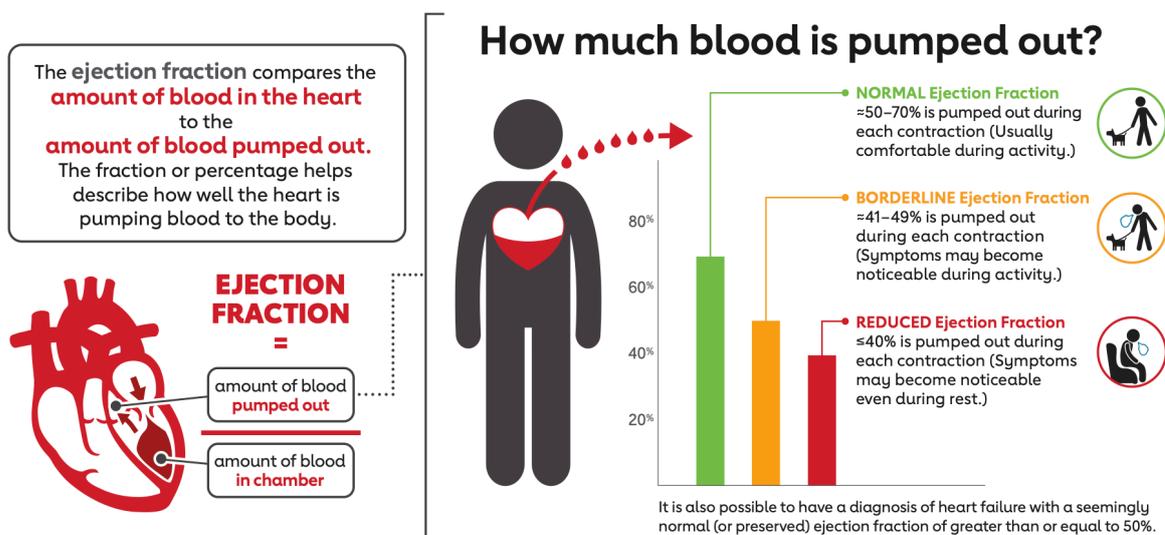


**Imagem I** - Etapas da Avaliação de Tecnologias de Saúde. Retirado de (4)

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma doença crónica que ocorre “devido a uma alteração estrutural e/ou funcional do coração que resulta em pressões intracardíacas elevadas e/ou num débito cardíaco inadequado em repouso e/ou durante o esforço” (5), o que esse traduz num aporte deficiente de nutrientes e oxigénio ao organismo para que funcione corretamente. Está associada a sintomas como a dispneia, edema maleolar, fadiga e falta de ar. (5) O diagnóstico é feito através de análises ao sangue, radiografia ao tórax, eletrocardiograma ou ecocardiograma. (6)

A IC pode ser classificada em 3 tipos consoante a percentagem de Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE):

- FEVE  $\leq$  40% - IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr)
- FEVE 41-49% - IC com fração de ejeção ligeiramente reduzida
- FEVE  $\geq$  50% - IC com fração de ejeção preservada (ICFEp)



**With the proper care and treatment**, many patients are able to improve their ejection fraction and live a longer and healthier life. Talk with your health care provider about your options.

[heart.org/HF](http://heart.org/HF)

© Copyright 2022 American Heart Association, Inc., a 501(c)(3) not-for-profit. All rights reserved. Unauthorized use prohibited. DS18802 2/22

**Imagem 2** - Síntese da Insuficiência Cardíaca. Retirado de (7)

A fisiopatologia da IC com fração de ejeção reduzida e da IC com fração de ejeção preservada é diferente, estando definidas de seguida: (8)(9)

**Tabela I** - Definição de ICFEr e ICFEp

| ICFEr   | ICFEp   |
|---|---|
| Caracteriza-se por uma perda de cardiomiócitos que resulta numa disfunção sistólica, o que conduz a uma incapacidade da contração do ventrículo esquerdo. Ou seja, o coração não tem capacidade de bombear sangue suficiente para a circulação, também se pode definir como IC sistólica. | Caracteriza-se por alterações estruturais e celulares que têm como consequência a incapacidade do ventrículo esquerdo relaxar corretamente, pelo facto de o músculo se ter tornado mais rígido e o enchimento ser reduzido. Por isso, também se pode designar de IC diastólica. |

Para a classificação da gravidade da IC é utilizada a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) pela análise dos sintomas, que possui 4 níveis explicados na Tabela seguinte:

**Tabela 2** - Classificação da escala NYHA

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Classe I (ausência de sintomas) | Não apresenta sintomas e consegue realizar as atividades diárias sem se sentir cansado ou com falta de ar. |
| Classe II (sintomas ligeiros)   | Sente-se bem em repouso, mas a atividade moderada causa cansaço ou falta de ar.                            |
| Classe III (sintomas moderados) | Sente-se bem em repouso, mas mesmo uma atividade física reduzida causa cansaço ou falta de ar.             |
| Classe IV (sintomas graves)     | Não consegue realizar nenhuma atividade física sem desconforto e tem alguns sintomas em repouso.           |

## Métodos

A informação foi recolhida na plataforma online do INFARMED, I.P., onde se encontra o Relatório de Avaliação de Financiamento Público, e no site da *European Medicines Agency* (EMA) para aceder ao *European assessment reports* (EPAR), ou seja, o Relatório Público Europeu de Avaliação.

Nos últimos anos foram introduzidas no mercado novas alternativas terapêuticas para o tratamento da Insuficiência Cardíaca, como é o caso dos inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (iSGLT2) e o vericiguat. Neste âmbito da Avaliação de Tecnologias de Saúde, identificaram-se os medicamentos que foram alvo de solicitação de financiamento por parte do Estado durante o intervalo de tempo entre 13 de maio de 2020 e 31 de dezembro de 2022. Pois foi neste período que foram publicados os resultados no seu formato mais recente, a nova versão da Avaliação Farmacoterapêutica, a partir do qual é possível retirar informações para estabelecer a matriz de comparação. Pois no novo formato dos relatórios consta mais conteúdo que no modelo anterior, o que permite realizar análises mais profundas que antigamente não era possível.

Os relatórios publicados antes de 13 de maio de 2020 designavam-se “Relatório de Avaliação do Pedido de Comparticipação de Medicamento para Uso Humano” e abordavam os seguintes tópicos:

- Denominação Comum Internacional (DCI);
- Conclusões da avaliação;
- Avaliação farmacoterapêutica;
- Avaliação económica;
- Condições contratuais.

Contudo, os relatórios publicados depois de 13 de maio de 2020 designam-se “Relatório Público de Avaliação” e apresentam informações mais detalhadas que são descritas de seguida:

- Características do medicamento;
- Sumário da avaliação:
  - Indicação terapêutica financiada;
  - Resumo da avaliação farmacoterapêutica;
  - Resumo da avaliação económica.
- Epidemiologia e caracterização da doença;
- Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas;
- Indicações e comparadores selecionados para avaliação;
- Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância;
- Descrição dos estudos avaliados;
- Avaliação da evidência por *outcome*;
- Qualidade da evidência submetida;
- Avaliação e comentários à evidência submetida;
- Valor terapêutico acrescentado;
- Avaliação económica;
- Conclusões.

Dos 146 Relatórios de Avaliação de Financiamento Público publicados pelo INFARMED, I.P. desde maio de 2020 até dezembro de 2022, apenas 3 cumpriram os critérios de inclusão para este trabalho, ou seja, com indicação terapêutica no tratamento da insuficiência cardíaca. (11)(12)(13)

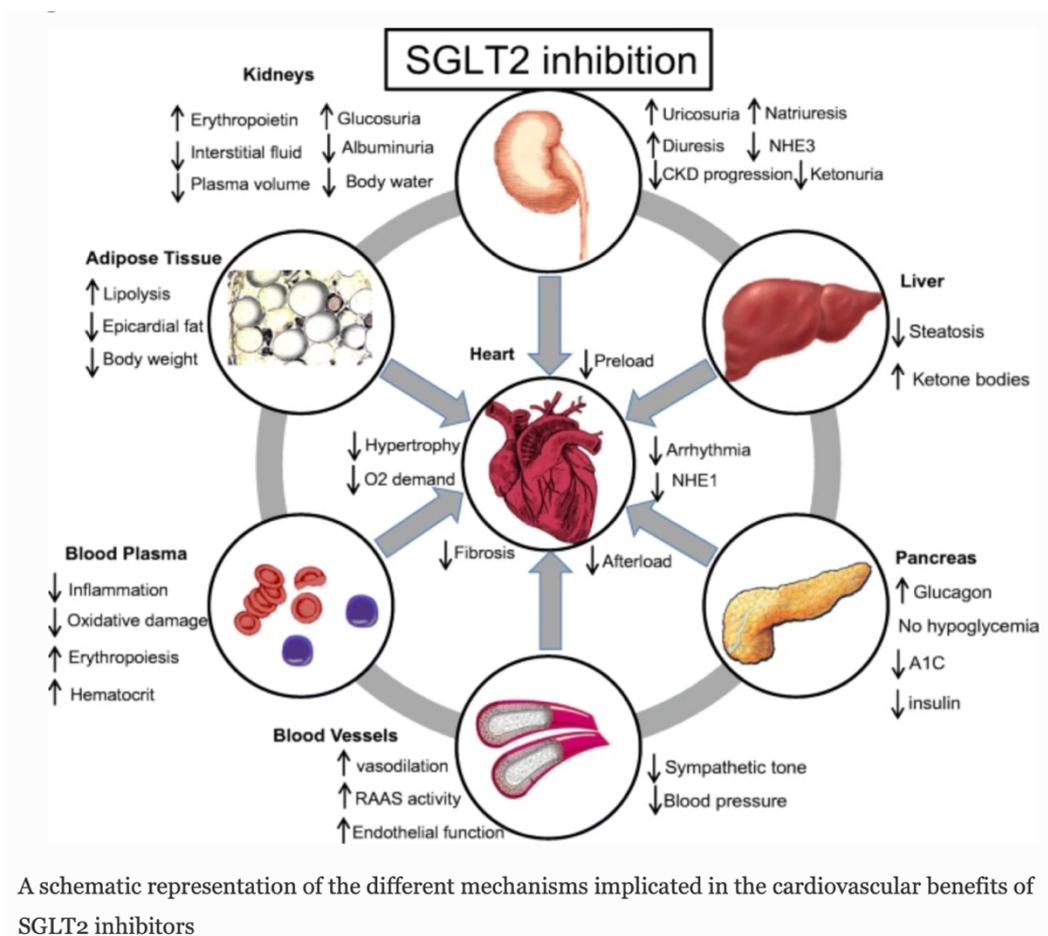
Neste caso destacam-se a dapagliflozina e a empagliflozina que, por coincidência, pertencem ao mesmo grupo farmacológico - iSGLT2 - avaliadas para efeito de financiamento, utilizadas no tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida. Tanto a dapagliflozina com a empagliflozina pertencem a uma classe terapêutica já usada na Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), a sua utilização demonstrou bons resultados na IC do ponto de vista da eficácia e segurança, por isso a sua utilização é justificada.

Contudo, existem 2 relatórios para a dapagliflozina, um referente à designação comercial Forxiga® (11) e o outro referente à designação comercial Edistride® (12), porém os relatórios e a informação avaliada são exatamente iguais. Ou seja, para 10mg de dapagliflozina

por via oral foram aprovadas e financiadas 2 designações comerciais diferentes, mas os Relatórios de Avaliação da CATS são iguais.

O EPAR que analisa a dapagliflozina tem como fundamento o ensaio clínico de fase III designado DAPA-HF (14); por outro lado o EMPAROR-Reduced, é o ensaio clínico de fase III referente à empagliflozina, que tem o nome comercial de Jardiance®. (15)

Apesar dos mecanismos dos iSGLT2 ainda estarem em investigação e não totalmente clarificados em relação à parte cardíaca, considera-se que envolvem os seguintes tópicos:



**Imagem 3** - Mecanismo de ação dos iSGLT2. Retirado de (16)

A recolha da informação do Relatório do EPAR (14)(15) e do Relatório da CATS (12) (13) foi colocada numa folha excel de modo a organizar a informação, que incluía os seguintes tópicos tanto para a dapagliflozina como para a empagliflozina:

- Nome do princípio ativo;
- Indicação terapêutica no Resumo das Características do Medicamento (RCM);
- Indicação terapêutica proposta para financiamento;
- Se a indicação terapêutica é sobreponível nos dois tópicos anteriores;

- PICO CATS:
  - Intervenção;
  - Comparador;
  - Marcadores de eficácia;
  - Marcadores de segurança;
  - Importância dos marcadores de eficácia e dos marcadores de segurança.
- PICO RCTIII:
  - Intervenção;
  - Comparador;
  - Marcadores de eficácia;
  - Marcadores de segurança;
  - Importância dos marcadores de eficácia e dos marcadores de segurança.
- Se a intervenção e o comparador são idênticos no PICO CATS e PICO EPAR;
- Marcadores primários:
  - Estudo EMPAROR-Reduced;
  - Estudo DAPA-HF.
- Marcadores secundários:
  - Estudo EMPAROR-Reduced;
  - Estudo DAPA-HF.
- Se o marcador primário dos estudos é crítico para avaliação pela CATS;
- Número e tipo de estudos avaliados - Autorização de Introdução no Mercado (AIM);
- Número e tipo de estudos avaliados - CATS;
- Se a evidência que suportou a AIM é sobreponível à evidência avaliada pela CATS;
- Qualidade global da evidência (conforme avaliada pela CATS);
- Conclusão da avaliação farmacoterapêutica;
- Conclusão da avaliação econômica.

### **Indicação terapêutica**

Indicação terapêutica dapagliflozina:

- RCM: “é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática”. (17)

- Para efeitos de financiamento: “é indicado em adulto para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida”. (12)

Indicação terapêutica empagliflozina:

- RCM: “é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática”. (18)
- Para efeitos de financiamento: “é indicado em adulto para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida”. (13)

Tanto na dapagliflozina como na empagliflozina a indicação terapêutica proposta para financiamento é mais restrita do que a indicação terapêutica inicialmente aprovada.

### **Critérios de inclusão e critérios de exclusão dos estudos**

Para o ensaio clínico DAPA-HF da dapagliflozina descrito no EPAR, foram definidos critérios de inclusão e exclusão da população a analisar. Sendo os critérios de inclusão: (14)

- Idade  $\geq 18$  anos;
- Diagnóstico documentado de IC com fração de ejeção reduzida pertencentes à classe II, III ou IV da NYHA com ou sem DM2 há pelo menos 2 meses;
- Pacientes com tratamento diário de acordo com as *Guidelines* da ICFEr aprovadas. A terapia deve ser otimizada individualmente e estável durante pelo menos 4 semanas antes da primeira visita e deve incluir (a menos que seja contraindicado ou não tolerado): inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueador dos recetores da angiotensina II (ARA) ou sacubitril/valsartan; um beta-bloqueante; se for considerado adequado pelo médico, um antagonista dos recetores mineralocorticóides;
- Cada doente deve ser tratado com um regime diurético de modo a atingir o estado ideal de fluídos;
- Diagnóstico de FEVE  $\leq 40\%$ , *N-terminal brain natriuretic peptide* (NT-proBNP)  $\geq 600$  pg/mL se não foi hospitalizado por IC nos últimos 12 meses ou  $\geq 400$ pg/mL caso tenha sido hospitalizado devido à IC nos 12 meses anteriores. Os doentes com fibrilhação ou *flutter* auricular devem ter um nível de NT-proBNP  $\geq 900$ pg/mL independentemente do historial de hospitalização por IC.
- TFG  $\geq 30$ mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Os critérios de exclusão descritos no ensaio clínico DAPA-HF que constam no EPAR relativo à dapagliflozina são: (14)

- Hipotensão sintomática ou pressão arterial sistólica <95mmHg;
- Recente agravamento da IC, eventos Cardiovasculares (CV) significativos ou procedimentos CV (incluindo procedimentos planeados);
- Qualquer condição que não esteja relacionada com a doença CV ou renal, por exemplo mas não limitada a doença maligna, com uma esperança de vida inferior a 2 anos com base na avaliação do investigador;
- Grave (TFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup>), instável ou progressão rápida da doença renal;
- Diabetes *Mellitus* tipo I.

A CATS analisou o estudo DAPA-HF e definiu os seguintes critérios de inclusão: (12)

- Idade ≥18 anos;
- História documentada de IC sintomática com fração de ejeção reduzida há pelo menos 2 meses, otimamente tratados para a IC com tratamento farmacológico e/ou dispositivo, como indicado;
- Fração de ejeção ≤40% nos últimos 12 meses. No caso de existirem várias avaliações durante esse período, foi utilizada a mais recente.
- Os doentes submetidos a revascularização coronária (cirúrgica ou percutânea), reparação/substituição valvular, implantação de dispositivo de resincronização cardíaca, ou qualquer outra intervenção farmacológica (por exemplo, início de beta-bloqueante) ou cirúrgica que pudesse melhorar a fração de ejeção, tinham de ter uma medição da fração de ejeção pelo menos 3 meses após essa intervenção para serem elegíveis;
- NT-proBNP ≥600pg/mL, ou no caso de hospitalização por IC nos últimos 12 meses deveriam apresentar um NT-proBNP ≥400pg/mL, ou ainda no caso de fibrilhação ou *flutter* auricular um NT-proBNP ≥900pg/mL;
- Os doentes tinham de receber terapêutica padrão otimizada estável há pelo menos 4 semanas, que incluía obrigatoriamente (exceto em caso de intolerância ou contraindicação) um IECA ou um ARA ou sacubitril/valsartan, mais um beta-bloqueante, mais um antagonista dos recetores mineralocorticóides.

A CATS analisou o estudo clínico da dapagliflozina, o estudo DAPA-HF, e considera os seguintes critérios de exclusão: (12)

- Doentes que receberam um iSGLT2 nas últimas 8 semanas;
- Diabetes *Mellitus* tipo I;
- Hipotensão sintomática ou uma pressão arterial sistólica <95mmHg;
- IC aguda (descompensada) ou Hospitalização por Insuficiência Cardíaca (HIC) descompensada nas últimas 4 semanas;
- Com enfarte do miocárdio, angina instável, acidente cardiovascular ou acidente isquémico transitório nas últimas 12 semanas;
- Com revascularização coronária (endovascular ou cirúrgica) nas últimas 12 semanas;
- Com implantação de dispositivos de resincronização cardíaca nas últimas 12 semanas ou intenção de o implantar;
- Com IC devido a cardiomiopatia restritiva, miocardite ativa, pericardite constrictiva, cardiomiopatia hipertrófica (obstrutiva) ou doença valvular primária não corrigida;
- Bradicardia sintomática ou bloqueio A-V do segundo ou terceiro grau sem pacemaker;
- Doentes com neoplasias ativas, disfunção hepática, doenças hematológicas ou insuficiência renal com TFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup> por CKD-EPI.

Os critérios de inclusão do estudo EMPAROR-Reduced que constam no EPAR da empagliflozina são: (15)

- Idade ≥18 anos;
- Pacientes com IC de classe II, III ou IV segundo a classificação NYHA;
- TFG ≥20mL/min/1.73m<sup>2</sup> por CKD-EPI;
- Fração de ejeção ventricular esquerda ≤40% e elevado NT-proBNP para doentes com ou sem fibrilhação ou *flutter* auricular, sendo que os valores estão representados na Tabela 3.

**Tabela 3** - Valores de NT-proBNP para inclusão no ensaio clínico - EPAR

| Fração de ejeção  | NT-proBNP sem fibrilhação ou <i>flutter</i> auricular | NT-proBNP com fibrilhação ou <i>flutter</i> auricular |
|---|---|---|
| 36-40%  | ≥2500pg/mL  | ≥5000pg/mL  |
| 31-35%  | ≥1000pg/mL  | ≥2000pg/mL  |
| ≤30%  | ≥600pg/mL   | ≥1200pg/mL  |
| ≤40% e HIC ≤12 meses (para doentes que não se inserem nos restantes parâmetros da tabela) | ≥600pg/mL   | ≥1200pg/mL  |

Todos os doentes estavam sob terapia estável para hospitalização por insuficiência cardíaca de acordo com as *Guidelines* de Cardiologia nacionais e internacionais.

Os critérios de exclusão do estudo EMPAROR-Reduced que constam no EPAR da Empagliflozina incluíram todas as doenças ou tratamentos cardiovasculares que aumentem a imprevisibilidade ou alterem o curso clínico dos doentes, independentemente da IC: (15)

- Enfarte do miocárdio (aumento das enzimas cardíacas em combinação com sintomas de isquémia ou novas alterações isquémicas no eletrocardiograma), cirurgia de *bypass* coronário ou outra cirurgia cardiovascular importante, acidente cardiovascular cerebral ou acidente isquémico transitório nos últimos 90 dias;
- Doente que tenha recebido ou esteja em lista de espera para um transplante cardíaco. Atualmente implantado um dispositivo de assistência ventricular esquerda;
- Cardiomiopatia tendo como base doenças de infiltração (por exemplo, amiloidose), doenças de acumulação (hemocromatose, doença de *Fabry*), distrofias musculares, cardiomiopatia com causa reversível (por exemplo, cardiomiopatia de esforço), cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva ou constrição pericárdica conhecida;
- Diagnóstico de cardiomiopatia periparto ou cardiomiopatia induzida por quimioterapia nos últimos 12 meses;
- Qualquer doença cardíaca valvular grave (obstrutiva ou regurgitante) em que seja expectável uma cirurgia durante o período do ensaio;
- Insuficiência cardíaca aguda descompensada que necessite de diuréticos intravenosos, vasodilatadores, agentes inotrópicos ou mecanismo de suporte 1 semana antes do rastreio e durante o período de rastreio anterior à aleatorização.
- Cardioversor-desfibrilhador implantável ou terapia de resincronização cardíaca nos 3 meses anteriores ao rastreio ou se houver intenção de implantar qualquer um dos dispositivos nos 3 meses seguintes ao rastreio.

Condições cardiovasculares não tratadas ou subtratadas que possam influenciar o curso da IC ou tolerabilidade dos medicamentos em estudo: (15)

- Fibrilhação ou *flutter* auricular com frequência cardíaca em repouso >100bpm, comprovada por eletrocardiograma durante o rastreio;
- Arritmia ventricular não tratada com síncope num doente sem cardioversor-desfibrilhador implantável nos 3 meses anteriores ao rastreio;
- Bradicardia sintomática ou bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau sem pacemaker após ajuste da terapia com beta-bloqueantes, se apropriado;

- Pressão arterial sistólica  $\geq 180$ mmHg na aleatorização. Se a pressão arterial sistólica estiver entre 151mmHg e 179mmHg, o paciente deve estar a receber 3 ou mais medicamentos anti-hipertensores;
- Hipotensão sintomática e/ou pressão arterial sistólica  $< 100$ mmHg no rastreio ou na aleatorização.

Co-morbilidades significativas que podem influenciar a evolução clínica, independentemente da IC: (15)

- Doença pulmonar crónica que requeira oxigénio domiciliário, terapia com corticosteróides orais ou hospitalização por exacerbação nos últimos 12 meses; doença pulmonar crónica significativa; hipertensão arterial pulmonar primária;
- Doença hepática aguda ou crónica, tendo em conta os níveis séricos de transaminases ou fosfatase alcalina superiores a três vezes o limite superior do normal, durante o rastreio;
- Função renal comprometida definida como TFG  $< 20$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> por CKD-EPI ou com necessidade de diálise no momento do rastreio;
- Hemoglobina  $< 9$ g/dL no rastreio;
- Cirurgia de grande porte (de acordo com a avaliação do investigador) realizada 90 dias antes do rastreio ou cirurgia eletiva programada (por exemplo, substituição da anca) até 90 dias após o rastreio;
- Cirurgia gastrointestinal ou perturbação gastrointestinal que possa interferir com a absorção da medicação do ensaio clínico;
- Qualquer suspeita de doença maligna, doença maligna ativa ou historial de doença maligna nos 2 anos anteriores ao rastreio, exceto se estiver devidamente tratado o cancro basocelular da pele, carcinoma in situ do colo do útero ou baixo risco de cancro da próstata;
- Presença de qualquer outra doença além da IC, em que a esperança de vida seja inferior a 1 ano na opinião do investigador.

Qualquer condição que possa colocar em risco a segurança do paciente, limitar a participação do paciente no ensaio ou prejudicar a interpretação dos dados do ensaio: (15)

- Atual toma de um iSGLT2 ou de um inibidor combinado SGLT1 e SGLT2, ou toma nos 12 meses anteriores ao rastreio ou aleatorização;
- A descontinuação de um iSGLT2 ou de um inibidor combinado SGLT1 e SGLT2 apenas para efeitos de inscrição no estudo não é permitida;

- Alergia ou sensibilidade conhecida a qualquer iSGLT2;
- Historial de cetoacidose;
- Pacientes que devem ou querem continuar a tomar medicação suscetível de interferir com a condução segura do ensaio clínico;
- Pacientes inscritos noutro estudo experimental ou que a sua conclusão tenha sido há menos de 30 dias. Qualquer paciente que esteja a receber medicação para além dos medicamentos em estudo deste ensaio;
- Abuso crónico de álcool ou drogas ou outra condição que, na opinião do investigador, torne improvável que o doente cumpra e complete os requisitos do ensaio clínico;
- Mulheres grávidas ou a amamentar ou que planeiem engravidar durante o ensaio clínico;
- Qualquer condição clínica que possa colocar em risco a segurança do paciente durante a participação neste ensaio clínico ou que possa impedir o paciente de aderir ao protocolo do ensaio.

A CATS avaliou o estudo EMPAROR-Reduced e considerou os seguintes critérios de inclusão:

(13)

- Idade  $\geq 18$  anos,
- História documentada de IC sintomática com fração de ejeção reduzida há pelo menos 3 meses, tratados corretamente para a IC com tratamento farmacológico e/ou dispositivo, como indicado.
- Fração de ejeção  $\leq 40\%$  e atualmente com IC de classe II, III ou IV da escala NYHA;
- Hospitalização por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses;
- E ainda os critérios apresentados na Tabela seguinte:

**Tabela 4** - Valores de NT-proBNP para inclusão no ensaio clínico - CATS

| Fração de ejeção          | NT-proBNP sem fibrilhação ou flutter auricular | NT-proBNP com fibrilhação ou flutter auricular |
|---------------------------|--|--|
| $\geq 36\%$ e $\leq 40\%$ | $\geq 2500$ pg/mL                              | $\geq 5000$ pg/mL                              |
| $\geq 31\%$ e $\leq 35\%$ | $\geq 1000$ pg/mL                              | $\geq 2000$ pg/mL                              |
| $\geq 30\%$ e $\leq 40\%$ | $\geq 600$ pg/mL                               | $\geq 1200$ pg/mL                              |

Os critérios de exclusão considerados no relatório da CATS foram: **(13)**

- Doentes que tomaram um iSGLT2 nas últimas 12 semanas;
- Hipotensão sintomática ou pressão arterial sistólica inferior a 100mmHg;
- Pressão arterial sistólica  $\geq 180$ mmHg;

- IC aguda (descompensada) ou HIC descompensada nas últimas 4 semanas;
- Enfarte do miocárdio, acidente cardiovascular ou acidente isquémico transitório nos últimos 90 dias;
- Revascularização coronária (cirúrgica) nos últimos 90 dias;
- Implementação de cardioversor-desfibrilhador implantável ou terapêutica de resincronização cardíaca nas últimas 12 semanas ou intenção de o implementar;
- IC devido a cardiomiopatia restritiva, pericardite construtiva, cardiomiopatia hipertrófica (obstrutiva) ou doença valvular primária não corrigida;
- Fibrilação ou *flutter* auricular com frequência cardíaca superior a 110bpm;
- Arritmia ventricular com síncope não tratada com cardioversor-desfibrilhador implantável nos últimos 3 meses;
- Bradicardia sintomática ou bloqueio A-V do segundo ou terceiro grau sem pacemaker;
- Doentes com neoplasias ativas, disfunção hepática, doenças hematológicas ou insuficiência renal com TFG <20mL/min/1,73m<sup>2</sup> por CKD-EPI.

## Intervenção e comparador

**Tabela 5** - Intervenção e comparador da dapagliflozina

| Relatório | Intervenção                                    | Comparador                                       |
|-----------|--|--|
| EPAR      | Dapagliflozina 10mg + terapia padrão otimizada | Placebo + terapia padrão otimizada* <sup>1</sup> |
| CATS      | Dapagliflozina 10mg + terapia padrão otimizada | Placebo + terapia padrão otimizada* <sup>2</sup> |

A terapia padrão otimizada foi definida de acordo com os tratamentos indicados para a IC nas *Guidelines*.

\*<sup>1</sup> - IECAS, ARAs ou sacubitril/valsartan e beta-bloqueantes, antagonistas dos recetores mineralocorticóides, quando apropriado, exceto se for contraindicado ou não tolerado. A maioria dos doentes utilizou um diurético para controlar os sintomas, geralmente um diurético da ansa. (14)

\*<sup>2</sup> - IECAs ou ARAs e beta-bloqueantes, nas doses máximas toleradas; diuréticos para aliviar os sintomas e sinais de congestão. Em situações mais graves é de considerar também: antagonista dos recetores de aldosterona (espironolactona e eplerenona) titulado na dose máxima tolerada, substituição do IECA ou ARA por inibidor da neprilisina e dos recetores de angiotensina (sacubitril/valsartan), ivabradina, eventual terapêutica de resincronização cardíaca,

digoxina, hidralazina + dinitrato de isossorbido, dispositivo de assistência ventricular esquerda ou transplante cardíaco. (12)

Na dapagliflozina a intervenção em estudo selecionada pela CATS é a administração oral de 10mg de dapagliflozina + terapia padrão otimizada uma vez ao dia, tal como pelo EPAR. O comparador utilizado pela CATS foi placebo + terapia padrão otimizada uma vez ao dia, o mesmo comparador que se verificou no EPAR para a dapagliflozina.

**Tabela 6** - Intervenção e comparador da empagliflozina

| Relatório | Intervenção                                    | Comparador                                       |
|-----------|--|--|
| EPAR      | Empagliflozina 10mg + terapia padrão otimizada | Placebo + terapia padrão otimizada* <sup>3</sup> |
| CATS      | Empagliflozina 10mg + terapia padrão otimizada | Placebo + terapia padrão otimizada* <sup>4</sup> |

\*<sup>3</sup> - Diuréticos, IECAs e nifedipina, beta-bloqueantes, antagonistas dos recetores mineralocorticóides e, quando necessário, aparelhos cardíacos. (15)

\*<sup>4</sup> - IECAs ou ARAs e beta-bloqueantes, nas doses máximas toleradas; diuréticos para aliviar os sintomas e sinais de congestão. Em situações mais graves é de considerar também: antagonista dos recetores de aldosterona (espironolactona e eplerenona), substituição do IECA ou ARA por inibidor da neprilisina e dos recetores de angiotensina (sacubitril/valsartan), ivabradina, eventual terapêutica de resincronização cardíaca, digoxina, dispositivo de assistência ventricular esquerda ou transplante cardíaco. (13)

Tanto na avaliação descrita pela CATS como pelo EPAR para a empagliflozina, a intervenção foi a administração por via oral de 10mg de empagliflozina + terapia padrão otimizada uma vez ao dia. Também em ambos os relatórios o comparador utilizado foi o mesmo, placebo + terapia padrão otimizada uma vez ao dia. Por isso, tanto a intervenção como o comparador são sobreponíveis nos dois relatórios, pois é a mesma dose, posologia e forma farmacêutica.

### **Medidas de resultado e classificação da sua importância**

A CATS analisou várias medidas, tanto de eficácia (Tabela 7 e 9) como de segurança (Tabela 8 e 10), e atribuiu-lhes uma pontuação consoante a sua importância. (12)(13)

**Tabela 7** - Medidas de eficácia da dapagliflozina

| Medidas de eficácia                                 | Pontuação     |
|---|---------------|
| Mortalidade total                                   | 9, crítico    |
| Mortalidade cardiovascular                          | 9, crítico    |
| Internamentos hospitalares por descompensação de IC | 7, crítico    |
| Qualidade de vida                                   | 8, crítico    |
| Agravamento da função renal                         | 6, importante |

**Tabela 8** - Medidas de segurança da dapagliflozina

| Medidas de segurança                                 | Pontuação     |
|--|---------------|
| Eventos adversos                                     | 5, importante |
| Eventos adversos graves                              | 8, crítico    |
| Taxa de abandono de terapêutica por eventos adversos | 8, crítico    |

**Tabela 9** - Medidas de eficácia da empagliflozina

| Medidas de eficácia  | Pontuação  |
|--|------------|
| Mortalidade total  | 9, crítico |
| Mortalidade cardiovascular   | 9, crítico |
| Qualidade de vida  | 8, crítico |
| Internamentos hospitalares por descompensação de IC                        | 7, crítico |
| Sintomas de Insuficiência cardíaca por escala validada (por exemplo, NYHA) | 7, crítico |

**Tabela 10** - Medidas de segurança da empagliflozina

| Medidas de segurança  | Pontuação     |
|---|---------------|
| Eventos adversos  | 6, importante |
| Eventos adversos de especial interesse (por exemplo, agravamento da função renal) | 6, importante |
| Eventos adversos graves   | 8, crítico    |
| Interrupção de tratamento por efeitos adversos                                    | 8, crítico    |
| Mortalidade por efeitos adversos  | 9, crítico    |

## Outcomes

O marcador primário relativo ao estudo DAPA-HF considerado no EPAR é um marcador composto, o tempo até ao primeiro evento de morte CV ou HIC ou visita urgente por IC. Os marcadores secundários considerados no EPAR são: (14)

- Tempo até ocorrer o primeiro evento de morte CV ou HIC;
- Número total de HIC (primeira ou recorrente) e morte CV;
- Variação entre o basal e o mês 8 na pontuação de sintomas do *Kansas City cardiomyopathy questionnaire* (KCCQ), um questionário específico onde o doente com IC reporta os *outcomes*;
- Tempo até à primeira ocorrência de algum destes eventos:
  - ≥50% de declínio sustentada da TFG;
  - Atingir a fase terminal da doença renal:
    - TFG sustentada <15mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou
    - Tratamento de diálise crónica ou
    - Receber um transplante renal
  - Morte renal;
- Tempo até à morte por qualquer causa.

O marcador primário definido no relatório da CATS para a dapagliflozina “foi o tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de um evento composto de agravamento da IC definido por HIC ou uma visita ao serviço de urgência com tratamento endovenoso para IC, ou morte CV.” (12)

A principal medida de eficácia secundária foi o tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de uma medida composta de HIC ou morte CV. Os restantes marcadores secundários são: (12)

- Ocorrência de um evento composto de número total de HIC ou morte CV;
- A variação entre o basal e o mês 8, na pontuação do KCCQ;
- Tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de um evento composto de redução sustentada de pelo menos 50% na TFG ou insuficiência renal terminal;
- Tempo até à morte por todas as causas.

As medidas de eficácia exploratórias incluíram, entre outras, a qualidade de vida.

Para o ensaio clínico de fase III, o EMPAROR-Reduced, descrito no EPAR e no Relatório da CATS foram definidos marcadores primários e secundários. O marcador primário definido para o ensaio EMPAROR-Reduced publicado no EPAR é o tempo até ao primeiro evento de morte CV adjudicada ou HIC adjudicada. (15)

Os marcadores secundários estabelecidos no EPAR relativos à empagliflozina são a ocorrência de HIC adjudicada (primeira ou recorrente) e a variação do declive da TFG (CKD-EPI) em relação à basal. (15)

Os marcadores secundários exploratórios definidos são: (15)

- Tempo até ao primeiro evento no marcador renal composto: diálise crónica (definida como diálise com uma frequência de duas vezes por semana ou mais durante pelo menos 90 dias), transplante renal ou redução sustentada da TFG (CKD-EPI), tendo em conta duas ou mais medições laboratoriais consecutivas separadas por 30 dias (do primeiro ao último valor de TFG), redução da TFG a partir da linha de base de  $\geq 40\%$ ; TFG  $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$  para doentes com linha de base TFG  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , ou TFG  $< 10 \text{ mL/min/1,73m}^2$  para pacientes com linha de base TFG  $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ;
- Tempo até à primeira HIC adjudicada;
- Tempo até à morte CV adjudicada;
- Tempo até à morte por todas as causas;
- Tempo para o início da Diabetes Mellitus (DM) (HbA1c  $\geq 6,5\%$  ou diagnosticado pelo investigador) e em doentes com pré-DM (definido como: sem histórico de DM e não HbA1c  $\geq 6,5\%$  antes do tratamento, e pré-tratamento HbA1c de valores  $\geq 5,7\%$  e  $< 6,5\%$ );
- Variação entre o basal e a semana 52 na pontuação total de sintomas do KCCQ, analisando os sintomas da IC e as limitações físicas;
- Ocorrência de hospitalização por todas as causas (primeira ou recorrente).

Sobre o estudo EMPAROR-Reduced publicado no EPAR foram também definidos marcadores exploratórios, tais como: tempo até à ocorrência de eventos CV e/ou renais, progressão ou reversão da albuminúria e alterações nos seguintes pontos: (15)

- Linha de base da TFG;
- Pontuação do KCCQ;
- Classe NYHA;
- EQ-5D;
- NT-proBNP;
- Albuminúria;
- Peso corporal;
- Pressão arterial e pulsação;

- HbA1c;
- Valores de glicemia;
- Entre outros.

A CATS definiu como medida de eficácia primária “o tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de um evento composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular”. (13)

Sendo as medidas de eficácia secundárias:

- Ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca (primeira e recorrente);
- Declive da variação da TFG (CKD-EPI) em relação ao basal.

Definiram também medidas de eficácia exploratórias, tais como, tempo até uma medida composta de diálise crónica, transplante renal ou redução sustentada da filtração glomerular; tempo até à primeira HIC; tempo até à morte CV, tempo até à morte por todas as causas; tempo até ao início de diabetes; variação entre o basal e a semana 52 na pontuação de sintomas do KCCQ. (13)

### **Avaliação de evidência por *outcome***

A avaliação da evidência por *outcome* pela CATS da dapagliflozina avaliou a mortalidade global, mortalidade CV, qualidade de vida, agravamento da função renal, HIC, eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação de tratamentos por eventos adversos, ou seja, medidas de eficácia e medidas de segurança. (12)

A avaliação da evidência por *outcome* efetuada pela CATS no relatório sobre a dapagliflozina, concluiu que os resultados do efeito do tratamento na mortalidade global, mortalidade CV e HIC são meramente exploratórios. Estes marcadores no estudo DAPA-HF integravam um marcador composto, por isso na avaliação pela CATS não foram incluídos na sequência hierárquica de testes. (12)

**Tabela 11** - Avaliação da evidência por *outcome* sobre a dapagliflozina (12)

| Marcador  | Razão de riscos          | Conclusão   |
|---|--------------------------|---|
| Mortalidade global (MG)                         | 0,83 (IC95% 0,71 a 0,97) | Redução de 17% no risco de MG nos pacientes que receberam dapagliflozina em relação aos pacientes que receberam placebo.  |
| Mortalidade cardiovascular (MC)                 | 0,82 (IC95% 0,69 a 0,98) | Redução de 18% no risco de MC nos pacientes que receberam dapagliflozina em relação aos pacientes que receberam placebo.  |
| Hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC) | 0,70 (IC95% 0,59 a 0,93) | Redução de 30% no risco de HIC nos pacientes que receberam dapagliflozina em relação aos pacientes que receberam placebo. |

Em relação aos restantes marcadores (qualidade de vida, agravamento da função renal, eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação de tratamento por eventos adversos) não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento. (12)

A avaliação da evidência por *outcome* pela CATS da empagliflozina analisou medidas de eficácia e medidas de segurança, tais como a mortalidade global, morte CV, qualidade de vida, HIC, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação de tratamentos por eventos adversos e mortalidade por eventos adversos. (13)

Relativamente à avaliação da evidência por *outcome* presente no relatório da CATS referente à empagliflozina, concluiu-se que a mortalidade global, mortalidade cardiovascular e a qualidade de vida foram marcadores meramente exploratórios. Estes marcadores no estudo DAPA-HF integravam um marcador composto, por isso na avaliação pela CATS não foram incluídos na sequência hierárquica de testes. (13)

**Tabela 12** - Avaliação da evidência por *outcome* sobre a empagliflozina (13)

| Marcador                        | Razão de riscos          | Conclusão   |
|---------------------------------|--------------------------|---|
| Mortalidade global (MG)         | 0,92 (IC95% 0,77 a 1,10) | Redução de 8% no risco de MG nos pacientes que receberam empagliflozina em relação aos pacientes que receberam placebo. |
| Mortalidade cardiovascular (MC) | 0,92 (IC95% 0,75 a 1,12) | Redução de 8% no risco de MC nos pacientes que receberam empagliflozina em relação aos pacientes que receberam placebo. |
| Qualidade de vida               | Sem resultados           |   |

Para o marcador HIC foi calculada uma razão de riscos de 0,70, o que significa que o tratamento com empagliflozina esteve associada a uma redução de 30% na HIC em relação ao grupo placebo. (13)

Nos restantes marcadores avaliados - eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação de tratamentos por eventos adversos e mortalidade por eventos adversos - não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento. (13)

### Qualidade da evidência submetida

A CATS avaliou a certeza da evidência para cada medida de resultado em relação à dapagliflozina, as avaliações apresentam-se na Tabela seguinte:

**Tabela 13** - Qualidade da evidência submetida em relação à dapagliflozina (12)

| Marcador   | Certeza da evidência |
|--|----------------------|
| Mortalidade global                                   | Moderada             |
| Mortalidade cardiovascular                           | Moderada             |
| Internamentos por insuficiência cardíaca             | Moderada             |
| Qualidade de vida                                    | Alta                 |
| Agravamento da função renal                          | Alta                 |
| Eventos adversos                                     | Alta                 |
| Eventos adversos graves                              | Alta                 |
| Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos | Alta                 |

O mesmo foi avaliado para a empagliflozina, os resultados são os seguintes:

**Tabela 14** - Qualidade da evidência submetida em relação à empagliflozina (13)

| Marcador   | Certeza da evidência |
|--|----------------------|
| Mortalidade global                                     | Moderada             |
| Mortalidade cardiovascular                             | Moderada             |
| Qualidade de vida                                      | Baixa                |
| Internamentos por insuficiência cardíaca               | Alta                 |
| Sintomas de insuficiência cardíaca por escala validada | Alta                 |
| Eventos adversos                                       | Alta                 |
| Eventos adversos de especial interesse                 | Alta                 |
| Eventos adversos graves                                | Alta                 |
| Interrupção de tratamento por efeitos adversos         | Alta                 |
| Mortalidade por efeitos adversos                       | Alta                 |

Tanto para a dapagliflozina como para a empagliflozina a certeza da evidência global foi considerada moderada. Ou seja, a confiança é moderada em relação à estimativa de efeito. O que indica que “o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente” (12)(13)

### **Valor terapêutico acrescentado**

Foi avaliado o benefício adicional da dapagliflozina em associação com a terapêutica padrão otimizada em relação à terapêutica padrão otimizada, a conclusão foi que a associação apresenta valor terapêutico acrescentado menor para a indicação terapêutica financiada, tendo como fundamento o estudo DAPA-HF. (12)

De igual modo foi avaliado o benefício adicional da empagliflozina em associação com a terapêutica padrão otimizada em relação à terapêutica padrão otimizada, a conclusão foi que a associação apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável para a indicação terapêutica financiada, tendo como base o estudo EMPAROR-Reduced. (13)

Ou seja, em relação aos marcadores utilizados em ambos os estudos, os iSGLT2 em associação com a terapêutica padrão otimizada apresentam melhorias na saúde dos doentes em diversos aspetos.

### **Avaliação económica**

Pelo facto de ter sido reconhecido Valor Terapêutico Acrescentado Menor à dapagliflozina, posteriormente foi efetuada uma Avaliação Económica através de um estudo de custo-efetividade associado à introdução deste medicamento no arsenal terapêutico e dos resultados do impacto orçamental, tendo sido considerados aceitáveis. (12)

O mesmo processo foi efetuada para a empagliflozina, uma Avaliação Económica, pois apresenta Valor Terapêutico Acrescentado Não Quantificável, de modo a analisar os custos e benefícios tendo em conta as conclusões da Avaliação Farmacoterapêutica. Após esta análise, o medicamento foi considerado custo-efetivo. (13)

## Conclusões

De forma a retirar ilações em relação à dapagliflozina, as conclusões apresentam-se de seguida referentes ao PICO da CATS e ao PICO do estudo DAPA-HF:

**Patients** - a população para o qual a dapagliflozina foi aprovada e que consta no RCM – “é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática” (17) – é diferente da população avaliada para efeitos de financiamento. Pois, para efeitos de financiamento a população foi mais restrita, ou seja, foi aprovada para um sub-grupo referente à IC com fração de ejeção reduzida.

**Intervention** - a intervenção em ambos os relatórios é igual, 10mg de dapagliflozina por via oral uma vez ao dia.

**Comparator** - o comparador utilizado não apresenta diferenças, foi a terapêutica padrão otimizada.

**Outcomes** - Analisando os marcadores primários e secundários que foram definidos no estudo DAPA-HF descrito no EPAR, e comparando com as medidas de eficácia e as medidas de segurança eleitas pela CATS, pode-se concluir o seguinte: (12)(14)

- O marcador primário do estudo DAPA-HF é um marcador composto - tempo até ao primeiro evento de morte CV ou HIC ou visita urgente por HIC - e não foi considerado desta forma nas medidas de eficácia nem nas medidas de segurança da CATS. Ou seja, na realidade a CATS dividiu o marcador composto do estudo e definiu como medidas de eficácia a mortalidade CV e os internamentos hospitalares por descompensação de IC;
- Por outro lado, as restantes medidas de eficácia consideradas pela CATS - mortalidade total, qualidade de vida e agravamento da função renal - correspondem a marcadores secundários do ensaio clínico de fase III;
- Em relação às medidas de segurança - eventos adversos, eventos adversos graves e taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos - não estão definidas como marcadores no estudo DAPA-HF.

Em suma, as conclusões do PICO da CATS e do PICO do estudo EMPAROR-Reduced são as seguintes:

**Patients** - a população para o qual a empagliflozina foi aprovada inicialmente e que está descrita no RCM - “é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática” (18) - é diferente da população avaliada para efeitos de financiamento. Pois, para

efeitos de financiamento a população representa um sub-grupo que são doentes com IC com fração de ejeção reduzida.

**Intervention** - a intervenção em ambos os relatórios é igual, 10mg de empagliflozina por via oral uma vez ao dia.

**Comparator** - o comparador utilizado foi a terapêutica padrão otimizada, é igual em ambos os relatórios.

**Outcomes** - Comparando as medidas de eficácia e as medidas de segurança definidas pela CATS, com os marcadores primários e secundários definidos no estudo EMPAROR-Reduced, podemos tirar as seguintes conclusões: (13)(15)

- O marcador primário definido no estudo EMPAROR-Reduced é um marcador composto - tempo até à primeira morte CV adjudicada ou HIC adjudicada - porém este não é considerado desta forma pela CATS. Pois as medidas relativas ao marcador composto foram divididas e representam para a CATS duas medidas de eficácia separadas - mortalidade CV e internamentos hospitalares por descompensação de IC;
- As restantes medidas de eficácia eleitas pela CATS - mortalidade global, qualidade de vida, sintomas de IC por escala validada - representam no ensaio clínico marcadores secundários.
- No que diz respeito aos marcadores de segurança - eventos adversos, eventos adversos de especial interesse (por exemplo, agravamento da função renal), eventos adversos graves, interrupção de tratamentos por efeitos adversos e mortalidade por efeitos adversos - apenas os eventos adversos de especial interesse, neste caso, o agravamento da função renal é considerado como marcador secundário no estudo EMPAROR-Reduced.

Em suma, as principais diferenças são na população e nos *outcomes*. Relativamente à população proposta para financiamento, tanto na dapagliflozina como na empagliflozina são para um sub-grupo específico, doente com IC com fração de ejeção reduzida. Em relação aos *outcomes*, no ensaio DAPA-HF e no ensaio EMPAROR-Reduced os marcadores primários foram compostos e não são considerados da mesma forma pela CATS. Porém, a CATS separou os componentes desses marcadores compostos e definiu-os separadamente como medidas de eficácia em ambos os medicamentos.

## **Bibliografia**

- 1 - INFARMED, I. P. - **SiNATS - Criar o futuro**. (2014) Acedido em 28 de maio de 2023. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/SiNATS/4f9df178-482b-4f37-a15a-02041b4d3c48>
- 2 - SCHIAVENATO, Martin; CHU, Frances - PICO: What it is and what it is not. **Nurse Education in Practice**. ISSN 14715953. 56:2021) 103194. doi: 10.1016/j.nepr.2021.103194.
- 3 - INFARMED, I. P. – **Metodologia de Avaliação Farmacoterapêutica de Tecnologias de Saúde**. (2022) Acedido em 29 de maio de 2023. Disponível em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/METHOD\\_AFT\\_v3.0\\_final/3693b844-de0c-16f1-9b52adfa94425150](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/METHOD_AFT_v3.0_final/3693b844-de0c-16f1-9b52adfa94425150)
- 4 - INFARMED, I.P. – **Avaliação de tecnologias de saúde**. Acedido em 29 de maio de 2023. Disponível em [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude/-/journal\\_content/56\\_INSTANCE\\_Hqpz6QUx3lyR/15786/1349458?p\\_p\\_state=pop\\_up&\\_56\\_INSTANCE\\_Hqpz6QUx3lyR\\_page=1&\\_56\\_INSTANCE\\_Hqpz6QUx3lyR\\_viewMode=print](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude/-/journal_content/56_INSTANCE_Hqpz6QUx3lyR/15786/1349458?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_Hqpz6QUx3lyR_page=1&_56_INSTANCE_Hqpz6QUx3lyR_viewMode=print)
- 5 - SOCIEDADE PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA - **Insuficiência Cardíaca - Recomendações para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crónica. 2021**. Acedido em 13 de junho de 2021. Disponível em [https://spc.pt/profissional-de-saude/wp-content/uploads/2023/03/Pockets-insuficiencia-cardiaca-versao-definitiva-6\\_compressed.pdf](https://spc.pt/profissional-de-saude/wp-content/uploads/2023/03/Pockets-insuficiencia-cardiaca-versao-definitiva-6_compressed.pdf)
- 6 - AMERICAN HEART ASSOCIATION - **Common Tests for Heart Failure**. Acedido em 12 de junho de 2023. Disponível em <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/diagnosing-heart-failure/common-tests-for-heart-failure>
- 7 - AMERICAN HEART ASSOCIATION - **Ejection Fraction Heart Failure Measurement**. Acedido dia 16 de junho de 2023. Disponível em <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/diagnosing-heart-failure/ejection-fraction-heart-failure-measurement>
- 8 - SCHWINGER, Robert H. G. - Pathophysiology of heart failure. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**. ISSN 22233652. 11:1 (2021) 263–276. doi: 10.21037/cdt-20-302.
- 9 - HEARTFAILUREMATTERS - **What are the different types of heart failure?** Acedido dia 16 de junho de 2021. Disponível em <https://www.heartfailurematters.org/pt-pt/o-que-e-a-insuficiencia-cardiaca/quais-sao-os-diferentes-tipos-de-insuficiencia-cardiaca/>

**10 - HEARTFAILUREMATTERS - Como se classifica a insuficiência cardíaca?** Acedido em 16 de junho de 2023. Disponível em <https://www.heartfailurematters.org/pt-pt/o-que-e-a-insuficiencia-cardiaca/como-se-classifica-a-insuficiencia-cardiaca/>

**11 - INFARMED, I. P. - Relatório Público de Avaliação - Forxiga (dapagliflozina) (2022)** Acedido em 17 de maio de 2023. Disponível em [www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relatório+de+avaliação+de+financiamento+público+de+Forxiga+%28dapagliflozina%29/bb0f8fc4-b164-ad19-66d8-67d1b2d70b88](http://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relatório+de+avaliação+de+financiamento+público+de+Forxiga+%28dapagliflozina%29/bb0f8fc4-b164-ad19-66d8-67d1b2d70b88)

**12 - INFARMED, I. P. - Relatório Público de Avaliação - Edistride (dapagliflozina) (2022)** Acedido em 17 de maio de 2023. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relatório+de+avaliação+de+financiamento+público+de+Edistride+%28dapagliflozina%29/2c6ba066-8ec5-dbf5-14b9-f5d2f9705b0e>

**13 - INFARMED, I. P. - Relatório Público de Avaliação - Jardiance (empagliflozina) (2022)** Acedido em 17 de maio de 2023. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relatório+de+avaliação+de+financiamento+público+de+Jardiance+%28empagliflozina%29/21f1ccc4-8a50-3289-4fab-598bfdd0eba0>

**14 - EMA - EPAR - dapagliflozin.** Acedido em 17 de maio de 2023. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/edistride-h-c-4161-ws-1737-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/edistride-h-c-4161-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

**15 - EMA - EPAR - empagliflozin.** Acedido em 17 de maio de 2023. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

**16 - WOJCIK, Cezary; WARDEN, Bruce A. - Mechanisms and Evidence for Heart Failure Benefits from SGLT2 Inhibitors. Current Cardiology Reports.** ISSN 1523-3782. 21:10 (2019) 130. doi: 10.1007/s11886-019-1219-4.

**17 - INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento - Edistride (2015)** Acedido em 17 de maio de 2023. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edistride-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edistride-epar-product-information_pt.pdf)

**18 - INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento - Jardiance (2014)** Acedido em 17 de maio de 2023. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pt.pdf)