

Empagliflozina para o tratamento de
pacientes com diabetes mellitus tipo 2
e doença cardiovascular estabelecida

Nº 403
Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida

Brasília – DF
2018



2018 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2 NO SUS.....	11
FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE EVIDÊNCIAS APRESENTADO PELO DEMANDANTE.....	17
FIGURA 3. AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS SEGUNDO A FERRAMENTA DE RISCO DE VIÉS DA COCHRANE, APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	18
FIGURA 4. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS PELO GRUPO DE PARECERISTAS HOSPITAL MOINHO DE VENTO/PROJETO ATS/PROADI.....	20
FIGURA 5. ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DO ESTUDO EMPA-REG-OUTCOME.....	22
FIGURA 6. INCIDÊNCIA ACUMULADA ATÉ A PRIMEIRA OCORRÊNCIA DO DESFECHO PRIMÁRIO, COMPARANDO O GRUPO QUE RECEBEU O PLACEBO E O GRUPO QUE RECEBEU EMPAGLIFLOZINA INDEPENDENTEMENTE DA DOSAGEM.....	26
FIGURA 7. INCIDÊNCIA ACUMULADA ATÉ A PRIMEIRA OCORRÊNCIA DO DESFECHO PRIMÁRIO, COMPARANDO OS DOIS GRUPOS QUE RECEBERAM A EMPAGLIFLOZINA E O GRUPO QUE RECEBEU O PLACEBO.....	26
FIGURA 8. ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE.....	37
FIGURA 9. DIAGRAMA DE DISPERSÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	39

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA DIABETES MELLITUS.....	8
QUADRO 2. ANTIDIABÉTICOS ORAIS DISPONÍVEIS NO SUS PARA O TRATAMENTO DE DIABETES TIPO 2.....	9
QUADRO 3. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.....	14
QUADRO 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE.....	16
QUADRO 5. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO GRUPO DE PARECERISTAS HOSPITAL MOINHO DE VENTO/PROJETO ATS/PROADI.....	18
QUADRO 6. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE.....	21
QUADRO 7. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
QUADRO 8. CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	35
QUADRO 9. RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DE CUSTO-UTILIDADE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	38
QUADRO 10. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	45
QUADRO 11. NOVA OFERTA DE PREÇOS PARA A TECNOLOGIA.....	61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).....	15
TABELA 2. TABELA GRADE PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA.....	28
TABELA 3. TABELA GRADE PARA OS DESFECHOS DE SEGURANÇA.....	32
TABELA 4. NÚMERO NECESSÁRIO PARA TRATAR OS DESFECHOS PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO.....	35
TABELA 5. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.....	38
TABELA 6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DA EMPAGLIFLOZINA (CENÁRIO 1).....	42
TABELA 7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DA EMPAGLIFLOZINA (CENÁRIO 2).....	42
TABELA 8. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 44 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.....	50
TABELA 9. RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL, SIMULAÇÃO DE CENÁRIOS.....	53
TABELA 10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO CONSERVADOR E PREÇO DO MEDICAMENTO SEM IMPOSTOS).....	55
TABELA 11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO AGRESSIVO E PREÇO DO MEDICAMENTO SEM IMPOSTOS).....	55
TABELA 12. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO CONSERVADOR E PREÇO DO MEDICAMENTO COM IMPOSTOS).....	56
TABELA 13. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO AGRESSIVO E PREÇO DO MEDICAMENTO COM IMPOSTOS).....	56
TABELA 14. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 44 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	58



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	3
2.	APRESENTAÇÃO.....	5
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	6
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	8
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
4.2	Tratamento recomendado	9
5.	A TECNOLOGIA	12
5.1	Descrição	12
5.2	Ficha técnica.....	12
5.3	Preço proposto para incorporação	14
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	15
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	15
6.2	Avaliação crítica da demanda	18
6.3	Evidência Clínica	22
6.4	Avaliação Econômica.....	35
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	40
6.6	Avaliação por outras agências de ATS.....	43
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	44
6.8	Implementação	45
6.9	Considerações gerais.....	46
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	48
8.	CONSULTA PÚBLICA	49
8.1	Contribuições técnico-científicas	49
8.2	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	58
8.3	Informações adicionais.....	60
8.4	Avaliação global das contribuições	61
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	62
10.	DECISÃO	62
11.	REFERÊNCIAS.....	63



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 05/04/2018, pela Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da empagliflozina (Jardince®), para adultos com diabetes mellitus tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Empagliflozina (JARDIANCE®)

Indicação: Diabetes mellitus tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida

Demandante: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda

Introdução: A diabetes mellitus (DM) tipo 2 é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pela perda progressiva da função das células β levando à hiperglicemia. Esta condição aumenta em duas vezes o risco de morte cardiovascular, sendo esta causa responsável por 75% das mortes entre os doentes. O tratamento consiste na adoção de hábitos de vida saudáveis e/ou tratamento farmacológico; o SUS disponibiliza os seguintes medicamentos, metformina, glibenclamida, gliclazida e as insulinas regular e NPH.

Pergunta: O uso da empagliflozina é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com DM tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida quando comparado ao placebo?

Evidências científicas: Baseada em um único ensaio clínico randomizado (ECR) fase III, multicêntrico que avaliou o uso da empagliflozina comparada ao placebo ativo em pacientes com DM tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. Os resultados apontaram benefício para os desfechos de eficácia e segurança para o grupo que utilizou o medicamento com *Hazard ratio* (HR) de 0,86 (IC 95% 0,74 – 0,99) para o desfecho primário combinado: mortalidade por causa cardiovascular (CV), infarto agudo de miocárdio ou acidente vascular cerebral, para o evento mortalidade CV isoladamente HR= 0,62 (IC 95% 0,49 – 0,77), HR= 0,68 (IC 95% 0,57 – 0,82) para mortalidade por todas as causas e HR= 0,65 (IC 95% 0,50 – 0,85) para o evento hospitalização por insuficiência cardíaca. Risco aumentado foi observado para o evento infecção genital (RR= 3,57; IC 95% 2,57 – 4,98). Análise de subgrupo aponta benefício para os pacientes com mais de 65 anos para os desfechos renais, o desfecho primário e hospitalização ou mortalidade CV.

Avaliação econômica: O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-utilidade da empagliflozina como opção terapêutica para pacientes com DM tipo 2 \geq 65 anos e doença cardiovascular estabelecida, utilizando um modelo de simulação de eventos discretos. O estudo apontou RCEI de R\$ 24.011 por QALY ou R\$ 16.840 por ano de vida ganho. O modelo possui limitações, sobretudo, com relação à incerteza sobre em qual esquema terapêutico seria inserida a medicação e o seu custo.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário do demandante mostrou um aporte de recurso em 5 anos entre R\$ 1.141.116.710,28 e R\$ 1.326.678.020,35. Entretanto, a



análise possui limitações quanto à estimativa da população, aos custos do medicamento e o esquema terapêutico recomendado.

Experiência internacional: As agências NICE/Inglaterra, CADTH/Canadá e PBAC/Austrália recomendam empagliflozina para tratamento de DM tipo 2 sem restrição de faixa etária, em diferentes esquemas terapêuticos combinados a outros antidiabéticos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificados três medicamentos potenciais para a indicação clínica: efpeglenatida, ertugliflozina e semaglutida. Entretanto, dentre os que foram registrados na Anvisa, EMA ou FDA não há indicação específica em bula para o subgrupo de pacientes com alto risco cardiovascular.

Recomendação preliminar da CONITEC: Na 69ª reunião ordinária da CONITEC, os membros do plenário deliberaram pela não incorporação ao SUS da empagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida dada a incerteza sobre o benefício do desfecho composto e sobre a origem dos benefícios de eficácia. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Foram recebidas 927 contribuições técnico-científicas e 1174 contribuições de experiência ou opinião, sendo 92,5% discordantes da recomendação preliminar da CONITEC. Os argumentos discordantes destacaram a eficácia nos desfechos cardiovasculares do medicamento, fundamentada no estudo EMPAREG OUTCOME. Dentre os eventos adversos destacaram-se a infecção genito-urinária e o risco de amputação de membros inferiores, constatado por estudos que avaliaram medicamentos com o mesmo efeito de classe. Agrega-se a estes dados o recente alerta emitido pela ANVISA e pelo FDA, sobre o risco de fasciíte necrosante ou gangrena de Fournier em pacientes com DM2 em tratamento com SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina). Portanto, não houve evidências adicionais para alterar a recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, no dia 8 de novembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação ao SUS da empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 391/2018.

Decisão: Não incorporar a empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, com objetivo de prevenção de morte, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 70, publicada no DOU nº 238, seção 1, página 71, em 11 de dezembro de 2018.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A diabetes mellitus (DM) tipo 2 é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pela perda progressiva da função das células β , o qual se manifesta como hiperglicemia. As causas do desaparecimento e disfunção destas células parecem estar associadas a sua secreção deficiente de insulina e a resistência à insulina (1–4).

Esta doença representa aproximadamente 95% de todos os casos de DM. Condição que aumenta em duas vezes o risco de morte cardiovascular quando comparados aos indivíduos sem a doença, sendo esta última a responsável por 75% das mortes entre os doentes (5).

Trata-se de uma doença de etiologia multifatorial, poligênica, associada a forte predisposição genética, assim como à longevidade, obesidade, sedentarismo, dislipidemia e hipertensão. Acomete com maior frequência mulheres com diagnóstico prévio de diabetes mellitus gestacional, indivíduos com hipertensão ou dislipidemia, assim como certos subgrupos raciais/étnicos, dentre eles afro-americanos, indianos americanos, hispânicos/latinos e asiáticos americanos (3,5,6).

Dados internacionais apontaram que em 2010, a prevalência de DM entre adultos de 20 a 79 anos foi de 6,4% representando, aproximadamente 285 milhões de indivíduos, valores aumentarão para 7,7% e 439 milhões de adultos até 2030 (7,8).

Em 2015, o *International Diabetes Federation* avaliou o número de indivíduos com diabetes entre 20 a 79 anos no mundo, onde o Brasil se destaca no 4º lugar com um total de 14,3 milhões (IC 95% 12,9 - 15,8), quantitativo que aumentará para 23,3 milhões (IC 95% 21,0 - 25,9) em 2040. Esta doença apresenta a maior carga econômica para os países de América Latina e o Caribe, tanto para os Sistemas de Saúde quanto para os próprios doentes, caracterizando um grave problema de saúde pública (6,9).

Nos estágios iniciais da doença muitos pacientes se mantêm assintomáticos, sendo nesta fase detectada apenas por meio da avaliação laboratorial de rotina. No entanto, mesmo assintomáticos apresentam risco aumentado para complicações micro e macrovasculares, morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade geral (6).

Os critérios para o diagnóstico do DM propostos em 2017 pela Sociedade Brasileira de Diabetes, em concordância com as recomendações da *American Diabetes Association* encontram-se no quadro 1.

QUADRO 1. CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA DIABETES MELLITUS.



Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75 g de glicose (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada - HbA1c (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

TOTG: Teste oral de tolerância à glicose.

Fonte: de Oliveira e col., 2017(6).

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento do DM tipo 2 consiste em tratamento não medicamentoso baseado na adoção de hábitos de vida saudáveis: alimentação equilibrada, prática de atividade física, uso moderado de álcool e abandono do tabagismo. Indivíduos que não respondem a estas medidas, deverão fazer uso de tratamento farmacológico (1,3,4,6).

O tratamento farmacológico é baseado no uso de antidiabéticos orais e insulino-terapia, com o objetivo de contribuir para o controle da glicemia, redução de complicações, menor aumento do peso quando comparado à insulina, além de favorecer a adesão dos pacientes ao tratamento (10).

Os antidiabéticos orais são classificados segundo o seu mecanismo de ação em: fármacos que estimulam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); aqueles que diminuem a absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas) e aqueles que aumentam o uso periférico da glicose (glitazonas) (6). Todavia, o Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS) oferece apenas sulfonilureias e biguanidas, conforme apresentado no quadro 2.

QUADRO 2. ANTIDIABÉTICOS ORAIS DISPONÍVEIS NO SUS PARA O TRATAMENTO DE DIABETES TIPO 2.

Fármaco (posologia mínima e máxima em mg)	Apresentação disponível no SUS	Mecanismo de ação	Vantagens	Desvantagens	Contraindicação
Sulfonilureias					



Glibenclamida 2,5 a 20	5mg comprimido	Aumento da secreção de insulina	Experiência extensa com os fármacos;	Hipoglicemia, distúrbios gastrointestinais, cefaleia, reações cutâneas, distúrbios hepáticos, alterações hematológicas, aumento de peso.	Gravidez, insuficiência renal ou hepática.
Gliclazida 40 a 320	80mg comprimido		Redução do risco de complicações microvasculares;		
Glicazida MR 30 a 120	30 e 60mg comprimido		Redução relativamente maior da HbA1c.		
Biguanidas					
Cloridrato de metformina	500, 800 e 850 mg comprimido	Redução da produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	Experiência extensa com o fármaco; Redução relativamente maior da HbA1c; Diminuição de eventos cardiovasculares; Prevenção de DM2; Melhora do perfil lipídico; Diminuição do peso.	Hipotensão postural, hipertensão de rebote na retirada, sedação, distúrbio do sono, cefaleia, vertigens e tonturas, depressão, sinais e sintomas psicóticos, diminuição da libido, xerostomia, hepatotoxicidade, anemia hemolítica, febre. Deficiência de vitamina B12; Risco de acidose láctica (raro).	Gravidez, insuficiência renal (TFG <30 mL/min/1,73m ²), insuficiências hepática, cardíaca ou pulmonar e acidose grave.

HbA1c: hemoglobina glicada; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

Fonte: adaptado de Oliveira, 2017; Brasil, 2013 (4,6)

O tratamento com insulina deve ser pleno ou temporário, sendo restrito aos os casos com glicemia > 300mg/dL, conforme fluxograma abaixo (FIGURA 1).

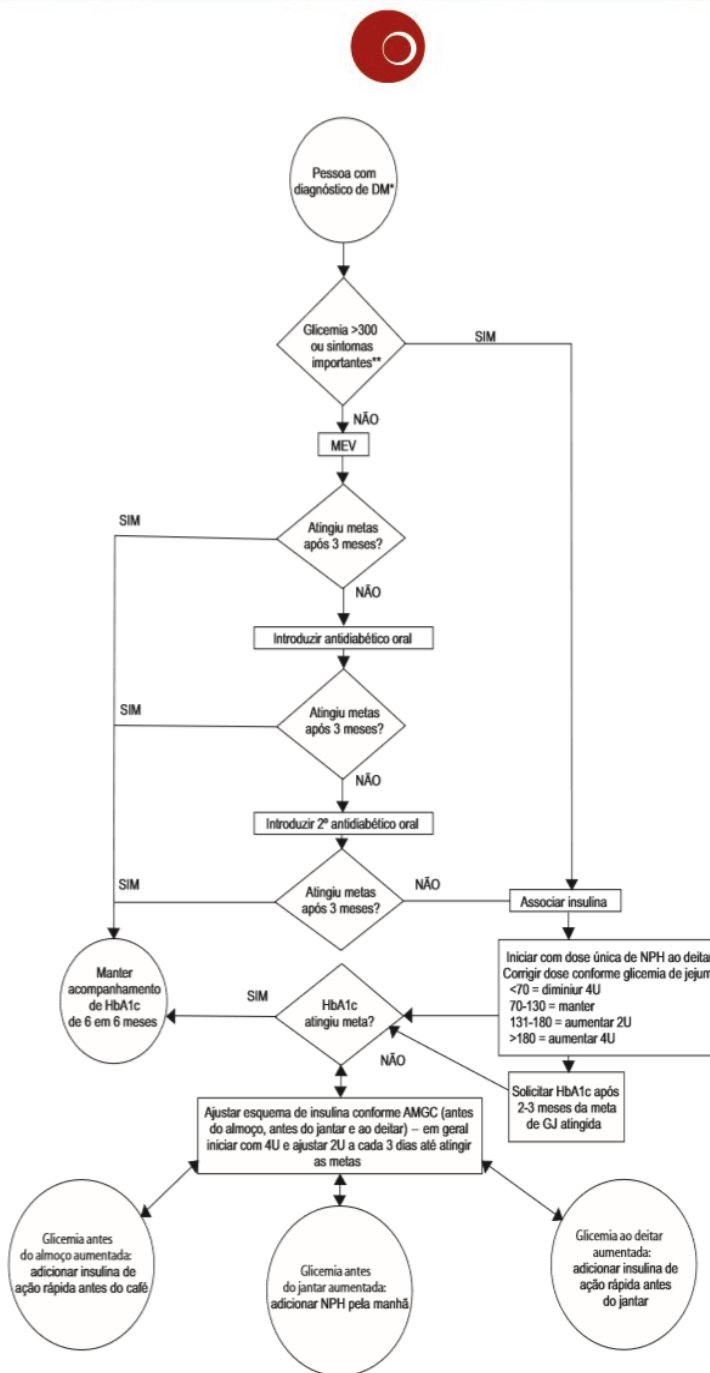


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2 NO SUS.

* Introduzir cloridrato de metformina ao diagnóstico para pessoas com sobrepeso e obesos.

** Quando há o diagnóstico, nessa situação, a insulino terapia deve ser plena e pode ser temporária.

AMGC – automonitorização da glicemia capilar.

Fonte: Brasil, 2013 (4).



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

Dentre os antidiabéticos orais para o tratamento de DM tipo 2 encontra-se a empagliflozina, a qual atua inibindo o co-transporte de sódio/glicose do túbulo renal (SGLT2).

Em condições fisiológicas o rim regula os níveis glicêmicos através da reabsorção da glicose do filtrado glomerular de volta ao plasma. Neste contexto, os inibidores de SGLT2 promovem a vasoconstrição das arteríolas aferentes, diminuindo a hiper-filtração glomerular, favorecendo a poliúria e conseqüentemente a redução dos níveis plasmáticos de glicose. A poliúria contribui também para a perda calórica e diurese osmótica, levando à perda de 2 a 3kg do peso corporal e a redução de 4 a 6 mmHg na pressão arterial sistólica (1,6,11–13).

O mecanismo de ação deste medicamento é independente da função das células beta e da insulina, contribuindo para um baixo risco de hipoglicemia, podendo ser usado associado a outros antidiabéticos orais ou até com insulina. Entretanto, apresentam risco aumentado para infecções genitais e do trato urinário, além de serem contraindicados em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou TFG < 45 mL/min, devido à ação diurética (1,6,11).

5.2 Ficha técnica

Tipo: Antidiabético

Princípio Ativo: Empagliflozina

Nome comercial: JARDIANCE®

Apresentação: Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg.

Detentor do registro: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Fabricante: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento de pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes adultos com Diabetes Mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida.

Posologia e Forma de Administração: Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg. A dose inicial recomendada é de 10 mg uma vez ao dia. Em pacientes com DM tipo 2 o tratamento deve ser individualizado com base na eficácia e tolerabilidade. A dose máxima é de 25 mg ao dia.



Patente: Processo 901.214.051. Data da concessão: 23/11/2010, válida até 23/11/2020.

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade à empagliflozina, a algum dos componentes da sua fórmula ou maiores de 85 anos de idade. Em pacientes com doenças hereditárias raras que podem ser incompatíveis com os excipientes da fórmula, como por exemplo intolerância à galactose, assim como em pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min/1,73 m².

Precauções: Pacientes em uso de empagliflozina podem apresentar cetoacidose diabética. Os pacientes precisam ser avaliados, independentemente do nível de glicemia quanto à presença de sintomas não específicos como náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade de respiração, confusão, cansaço anormal e sonolência. Assim, em caso de suspeita de cetoacidose, o tratamento deve ser interrompido.

Deve ser utilizado com cautela em pacientes com maior risco ou história de cetoacidose diabética, em uso de dieta com restrição de carboidratos (a combinação pode acarretar no aumento da produção de corpos cetônicos), doenças agudas, pancreáticas que podem sinalizar deficiência de insulina (história de pancreatite, cirurgia de pâncreas, entre outras), redução da dose de insulina, abuso de álcool, desidratação grave.

Em situações clínicas que podem predispor à cetoacidose como jejum prolongado devido à doença aguda ou cirurgia, os pacientes devem ser monitorados quanto à possibilidade de cetoacidose, assim como a interrupção temporária do tratamento.

Empagliflozina deve ser prescrita com cautela em pacientes com idade igual ou superior a 75 anos devido ao risco elevado de hipovolemia. Durante o período gestacional, seu uso deve ser evitado dado à reduzida evidência científica disponível, sendo classificado na categoria B de risco durante a gestação. No período de amamentação seu uso deve ser interrompido dado que os estudos desenvolvidos não excluem o risco da excreção do medicamento via leite materno. Com relação ao uso do medicamento durante o período fértil, inexistem estudos sobre o efeito da medicação nesta fase. Todavia, estudos pré-clínicos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos sobre a fertilidade.

Eventos adversos:

- Reação muito comum ($\geq 1/10$): hipoglicemia (quando utilizado com sulfoniluréia ou insulina).
- Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): moníase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais, micção aumentada, prurido, reações alérgicas de pele (ex. rash,



urticária), infecções do trato urinário (incluindo pielonefrite e urosepse), sede, aumento dos lipídios séricos.

- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipovolemia, disúria, aumento da creatinina sérica, cetoacidose, taxa de filtração glomerular diminuída, aumento do hematócrito (para a dosagem 25 mg).
- Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): aumento do hematócrito (para a dosagem 10 mg).
- Reação com frequência desconhecida: angioedema.

A frequência do evento adverso hipoglicemia variou conforme o esquema terapêutico, assim quando utilizada a empagliflozina em monoterapia a frequência foi inferior a 1%, em combinação com metformina variou de 1,4 a 1,8%, em terapia tripla (metformina + sulfoniluréia + empagliflozina) variou de 11,5 a 16,1%. Em combinação com insulina a frequência variou de 19,5 a 36,1%, e, em combinação com múltiplas doses de insulina com ou sem metformina, variou de 39,8% a 57,7%. A hipoglicemia grave apresentou uma frequência de 1,3 a 1,4% dos casos.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 3. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Fábrica (PF) **	Preço praticado em compras públicas***
10 mg com rev CT BL AL plas incolor x 30	R\$89,21*	R\$170,43**	Não disponível
25 mg com rev CT BL AL plas incolor x 30			

*Preço apresentado pelo demandante. Considerando inclusão do princípio ativo no Convênio ICMS 87/02 para desoneração de IMS e aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 19,28% sem incidência de impostos e desconto do fabricante.

** PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) e desconto de 26,5%.

Atualmente, o princípio ativo empagliflozina é disponibilizado apenas pelo demandante deste relatório através do nome comercial JARDINCE®.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da empagliflozina (JARDINCE®), para adultos com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes com diabetes e alto risco cardiovascular, com foco especial na população acima de 65 anos
Intervenção (tecnologia)	Empagliflozina
Comparação	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular, desfechos CV em geral e outros desfechos clínicos relevantes em pacientes diabéticos, como os associados à insuficiência renal, assim como potenciais efeitos adversos do tratamento.
Tipo de estudo	Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), Revisão Sistemática (RS), resumos de congressos da área (American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, American Association of Clinical Endocrinologists e International Diabetes Federation) e ClinicalTrials.gov.

Pergunta: O uso da empagliflozina é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com DM tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida quando comparado ao placebo?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE via PubMed, EMBASE e Cochrane CENTRAL (quadro 4), o demandante selecionou 01 ensaio clínico descrito em 06 referências e 04 resumos de congressos (FIGURA 2), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: ensaios clínicos randomizados que tivessem avaliado empagliflozina versus controle (placebo ou outra medicação) em pacientes com DM2, com alto risco CV, onde pudesse ser avaliado de forma isolada o efeito da



empagliflozina, em especial com dados para população acima de 65 anos e revisões sistemáticas sobre empagliflozina. Foram excluídos estudos com tempo de acompanhamento dos pacientes menor do que 6 meses, estudos com combinações fixas onde o grupo controle não incluía parte desta combinação (por exemplo, empagliflozina + fármaco X versus fármaco Y) e estudos que tenham comparado empagliflozina com fármacos não disponíveis no SUS (por exemplo, sitagliptina). Estudos que tenham avaliado outras populações que não as de alto risco CV também foram excluídas das análises principais.

QUADRO 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE.

Número	Estratégia	N
Base de dados Medline via PubMed		
#1	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	4.945.069
#2	("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) OR "BI-10773"[All Fields]	691
#3	("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR diabetic[All Fields])	648.761
#4	#1 AND #2 AND #3	466
Base de dados EMBASE		
#1	'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled' NEXT/1 trial* OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEAR/1 blind* OR placebo*	2.047.818
#2	Empagliflozin OR "BI-10773"	1.861
#3	'diabetes mellitus' OR diabetes OR diabetic	1.061.969
#4	#1 and #2 and #3	1.034
Base de dados Cochrane CENTRAL		
	(diabetes OR diabetic OR MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees) AND (Empagliflozin OR "BI-10773")	284

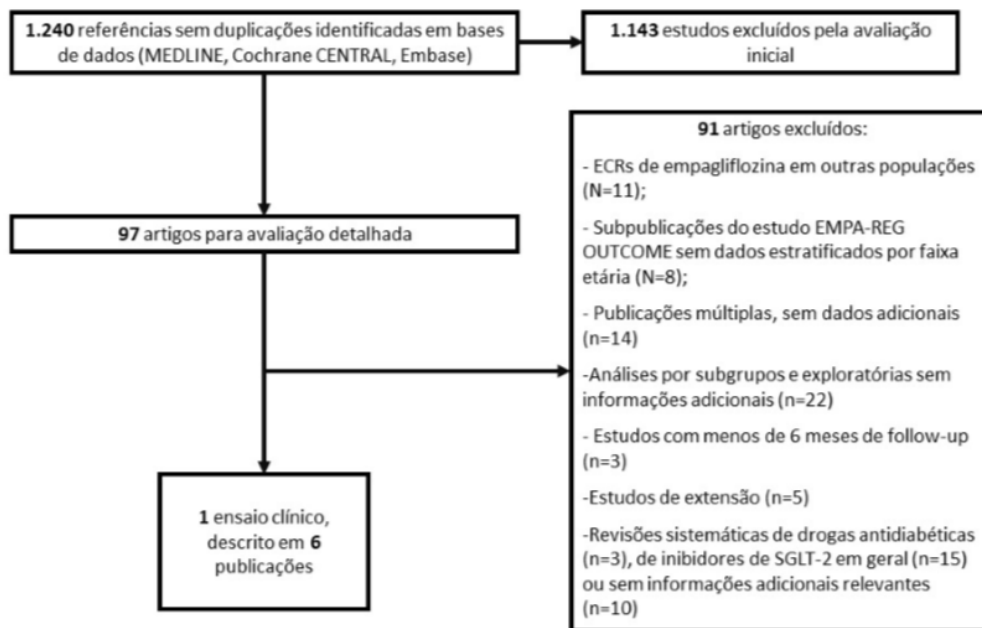


FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE EVIDÊNCIAS APRESENTADO PELO DEMANDANTE

O demandante realizou avaliação do risco de viés do ensaio selecionado utilizando a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane, sendo avaliado com baixo risco de viés. O único critério considerado risco de viés potencial foi o de análise por intenção de tratar (intention to treat - ITT) pela utilização de análise por ITT modificada (incluindo os pacientes randomizados que receberam ao menos uma dose do tratamento alocado) (figura 3).

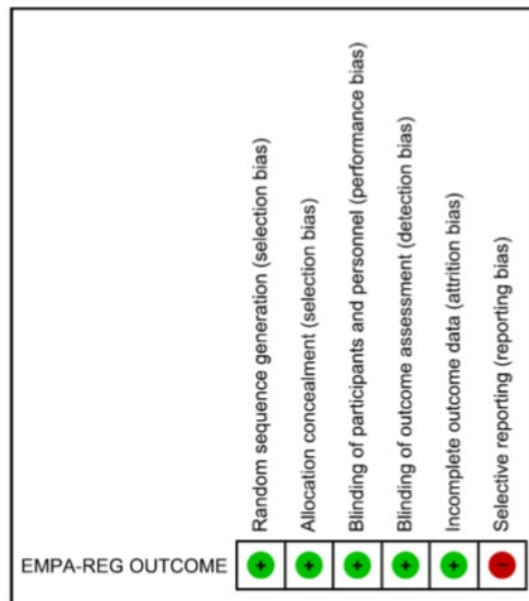


FIGURA 3. AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS SEGUNDO A FERRAMENTA DE RISCO DE VIÉS DA COCHRANE, APRESENTADA PELO DEMANDANTE

6.2 Avaliação crítica da demanda

O Grupo parecerista Hospital Moinho de Vento/Projeto ATS/PROADI realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequadas a pergunta PICO, a estratégia de busca, os critérios de elegibilidade e as bases de dados consultadas e a avaliação de risco de viés dos estudos concluídos. Entretanto, não foram incluídos dados não publicados provenientes de contato com os autores para dar maior transparência a este relatório.

Nova busca da literatura foi realizada em 22/06/2018 (quadro 5) com o intuito de localizar evidências adicionais publicadas sobre o tema publicadas. Foram identificados 11 estudos (14–24) que versavam sobre análises parciais do ensaio clínico principal (EMPA-REG-OUTCOME) (25), sendo assim neste relatório foi incluído apenas o ensaio clínico principal (25)

QUADRO 5. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO GRUPO DE PARECERISTAS HOSPITAL MOINHO DE VENTO/PROJETO ATS/PROADI

Número	Estratégia de Busca	Estudos
Base de dados Medline via PubMed		
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [MeshTerm] OR (Diabetes AND Mellitus) OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus"	408.323
#2	"BI 10773" OR "BI10773" OR "BI-10773" OR "Jardiance" OR "empagliflozin" [Supplementary Concept] OR "empagliflozin" [All Fields]	763
#3	(((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) OR ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	5.015.082
#4	#1 AND #2 AND #3	492



Base de datos EMBASE		
#1	('non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii' OR 'diabetes mellitus, type 2' OR 'diabetes mellitus, type ii' OR 'diabetes type 2' OR 'diabetes type ii' OR 'dm 2' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type 2 diabetes' OR 'type ii diabetes') AND 'cardiovascular disease'/exp AND 'empagliflozin'/exp AND 'placebo'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND ([young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	22
Base de datos Cochrane CENTRAL		
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	27.683
#2	cardiovascular diseases	16.472
#3	"BI 10773" OR "BI10773" OR "BI-10773" OR "Jardiance" OR "empagliflozin"	476
#4	#1 AND #2 AND #3 Filter: Trial	12

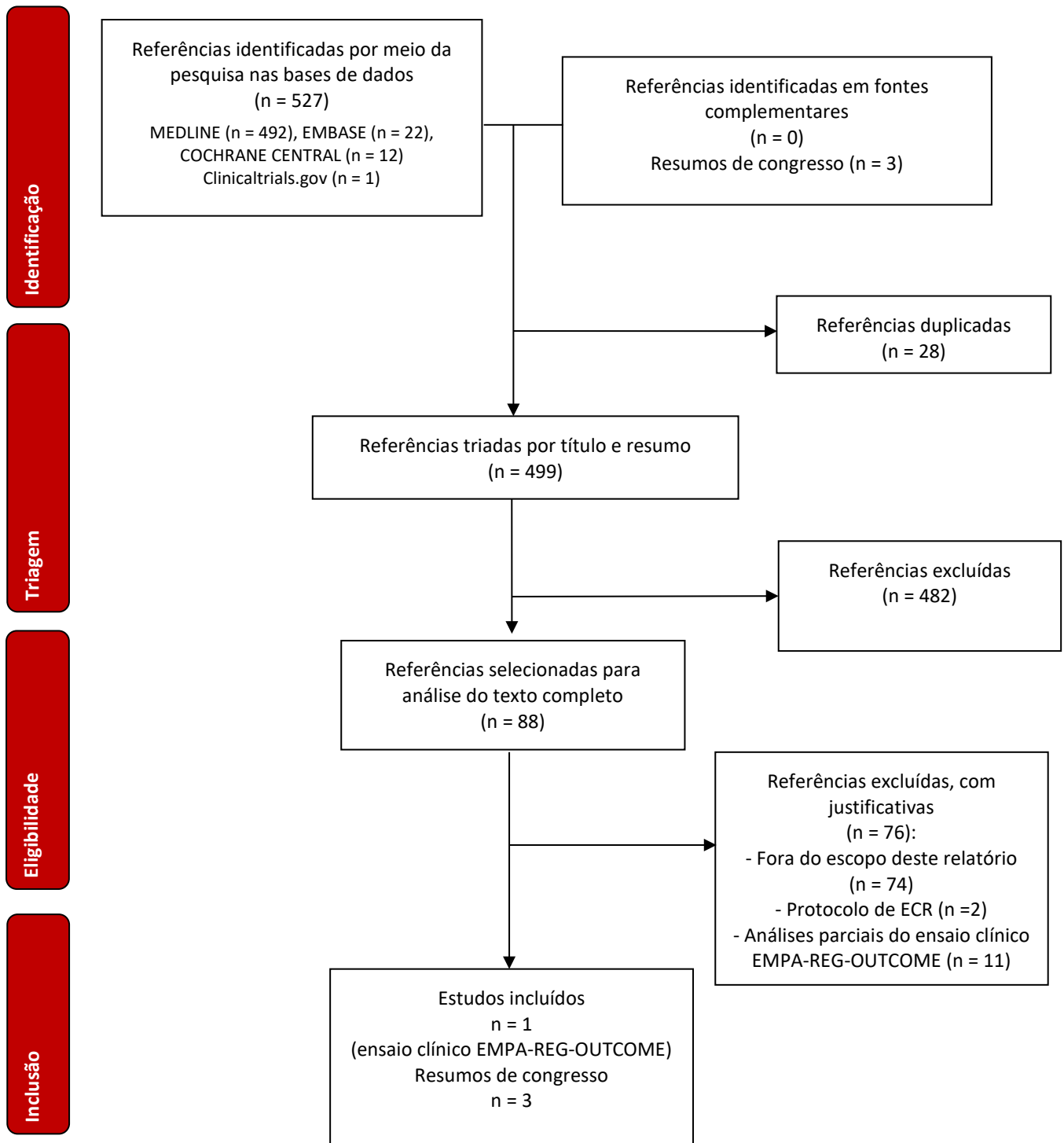


FIGURA 4. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS PELO GRUPO DE PARECERISTAS HOSPITAL MOIMHO DE VENTO/PROJETO ATS/PROADI

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente o ensaio clínico principal e três resumos de congresso que avaliaram os desfechos mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular (CV), desfechos CV em geral e outros desfechos



clínicos relevantes em pacientes diabéticos, como os associados à insuficiência renal, assim como potenciais efeitos adversos do tratamento. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados, encontram-se no quadro 6 abaixo.

QUADRO 6. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DO GRUPO DE PARECERISTAS HOSPITAL MOINHO DE VENTO/PROJETO ATS/PROADI	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS – MOTIVOS
EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676) (25)	X	
Zinman e col., 2015 (26)	X	
Fitchett e col., 2016		A referência não foi encontrada
Toural e col., 2016 (27)	X	Entretanto, foram excluídos os dados não publicados
Monteiro e col., 2016 (28)	X	Entretanto, foram excluídos os dados não publicados
Von Eynatten e col., 2016(29)	X	Entretanto, foram excluídos os dados não publicados

A qualidade metodológica deste estudo foi realizada utilizando-se a ferramenta de risco de viés da Cochrane, a qual conta com sete domínios para avaliar: viés de seleção (randomização e ocultação da alocação); viés de performance (cegamento dos participantes e profissionais); viés de detecção (cegamento dos avaliadores de desfecho); viés de atrito (análise por intenção de tratar); viés de relato (relato de desfecho seletivo); e outras fontes de vieses (30).

Destacamos como fontes potenciais de viés a análise por intenção de tratar modificada utilizada, a que incluiu todos os pacientes que receberam ao menos uma dose do tratamento correspondente ao grupo no qual estava alocado. Além do fato da análise dos dados ter sido realizada pelos próprios financiadores, que optaram por agrupar os dados dos grupos empagliflozina e compara-los aos dados obtidos no grupo placebo, o que pode ter levado a uma superestimação do efeito da intervenção para alguns dos desfechos avaliados. O resultado da análise do risco de viés do ECR está disponível na figura 5.

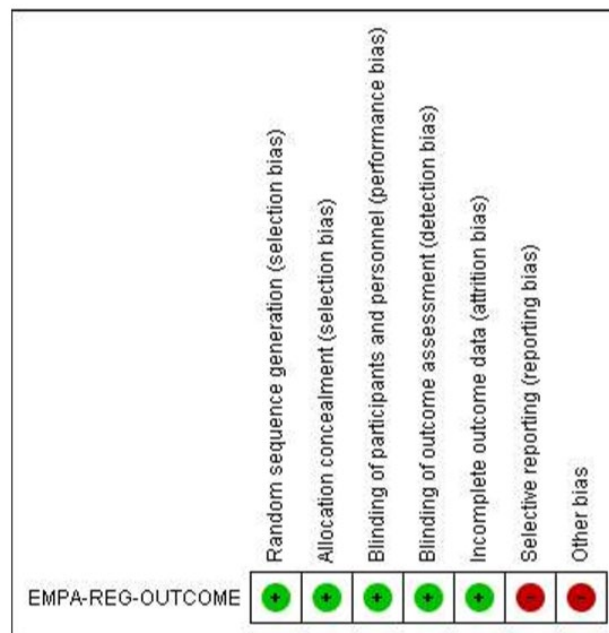


FIGURA 5. ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DO ESTUDO EMPA-REG-OUTCOME.

6.3 Evidência Clínica

Foram avaliados nesse relatório o ensaio clínico randomizado EMPA-REG-OUTCOME e três resumos apresentados em congressos que são análise de subgrupo do ensaio original (25–29).

- **Ensaio clínico EMPA-REG-OUTCOME (NCT01131676):**

Trata-se de um ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia e a segurança da utilização da empagliflozina no tratamento do DM tipo 2. Estudo fase III, multicêntrico, internacional (42 países, incluindo o Brasil) randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. O estudo foi conduzido em 590 centros clínicos no mundo, localizados predominantemente na Europa (41%), Ásia (19%) e América Latina (15%) (26).

No total foram selecionados 7028 pacientes adultos (≥ 18 anos), de ambos os sexos, com DM tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida, conforme os critérios apresentados no quadro 7. Destes 7020 foram randomizados em uma proporção 1:1:1, 2333 pacientes receberam placebo (grupo comparador [C]), 2345 empagliflozina 10mg (grupo intervenção 1 [I1]) e 2345 pacientes empagliflozina 25 mg (I2). Do total de pacientes, 23,5% manteve o uso de antidiabéticos durante o estudo, sendo 13% destes pertencentes aos grupos que utilizaram o medicamento avaliado neste relatório. O tempo de tratamento foi de 2,6 anos (média) e acompanhados durante 3,1 anos (mediana) (26).



QUADRO 7. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Controle glicêmico insuficiente	Alto risco de eventos cardiovasculares (≥ 1 dos seguintes)
Indivíduos sem tratamento prévio : HbA _{1c} $\geq 7,0\%$ e $\leq 9,0\%$ na triagem	<ul style="list-style-type: none">• História de infarto do miocárdio > 2 meses antes do início do estudo• Evidência de DAC multiarterial, ou seka, em ≥ 2 artérias coronárias principais ou no tronco da coronária esquerda, documentada por qualquer um dos seguintes:
Sujeitos em terapia de base: HbA _{1c} $\geq 7,0\%$ e $\leq 10,0\%$ na triagem	<ul style="list-style-type: none">- Presença de estenose significativa: $\geq 50\%$ de estreitamento luminal durante a angiografia (tomografia computadorizada coronariana ou multifuncional)- Revascularização prévia (angioplastia coronariana transluminal percutânea \pm stent ou cirurgia de revascularização miocárdica > 2 meses antes do início do estudo)- Combinação de revascularização em uma das artérias coronárias principais e estenose significativa (estreitamento $\geq 50\%$ luminal) em outra artéria coronária de grande porte <ul style="list-style-type: none">• Evidência de doença coronariana uniarterial, $\geq 50\%$ de estreitamento luminal durante a angiografia (tomografia computadorizada coronariana ou multisegmentada) não revascularizada subsequentemente com sucesso, com pelo menos um dos seguintes:<ul style="list-style-type: none">- Um teste de estresse não invasivo positivo para isquemia- Alta hospitalar por angina instável ≤ 12 meses antes do início do estudo• Angina instável > 2 meses antes do início do estudo com evidência de DAC única ou com vários vasos• História de acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico) > 2 meses antes do início do estudo



Controle glicêmico insuficiente	Alto risco de eventos cardiovasculares (≥1 dos seguintes)
	<ul style="list-style-type: none">• Doença arterial periférica oclusiva documentada por qualquer um dos seguintes:<ul style="list-style-type: none">- Angioplastia do membro, colocação de stent ou cirurgia de by-pass- Amputação do membro ou do pé devido a insuficiência circulatória- Evidência de estenose significativa da artéria periférica (> 50% na angiografia, ou > 50% ou hemodinamicamente significativa via métodos não invasivos) em 1 membro- Índice de tornozelo braquial <0,9 em ≥1 tornozelo

DAC: doença arterial coronariana.

Fonte: NCT01131676 (25).

As características dos pacientes eram equilibradas entre os grupos. A idade média de 63,1 anos (desvio padrão [dp] 8,8), 71,5% eram do sexo masculino, 44,5% com idade \geq 65 anos, 72,4% brancos, 57% com diagnóstico de DM tipo 2 a mais de 10 anos. Com relação à hemoglobina glicada (HbA1c) em 68,6% dos pacientes era inferior a 8,5%, a HbA1c média da população geral foi de 8,1% (dp 0,9%). Em 51,6% o IMC foi \geq 30 kg/m², sendo o IMC médio na população estudada de 30,6 kg/m² (dp 5,3). Aproximadamente 52% dos pacientes apresentavam taxa de filtração glomerular estimada entre 60 e \leq 90 ml/min/1,73m², 59,4% relação albumina/creatinina < 30 mg/g e 99,2% dos pacientes eram portadores de doença cardiovascular (26).

Quando considerado o tratamento prévio com antidiabéticos para tratamento de DM tipo 2: aproximadamente 74% utilizavam metformina, 48,2% insulina, 42,8% sulfoniluréias e 11,3% inibidores de dipeptil peptidase-4, 4,3% tiazolidinediona e 2,8% Glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Vale ressaltar que após o início do ensaio clínico, 23,5% da população total recrutada manteve o uso de antidiabéticos, sendo 13% do grupo que utilizou o medicamento (26).

Os resultados do estudo foram descritos de acordo segundo o tipo de desfechos, eficácia ou segurança para os grupos empagliflozina (dosagem 10 e 25mg) comparadas ao placebo, conforme previsto no protocolo deste ensaio clínico (31).

Desfechos de eficácia:



- Desfecho primário composto por morte por causa cardiovascular (CV), infarto de miocárdio (IM) não fatal ou acidente vascular encefálico (AVC) não fatal, excluindo infarto silencioso.

- Desfecho secundário: formado pelo desfecho primário ou hospitalização por angina instável.

Desfechos de segurança: eventos adversos que ocorreram durante o tratamento ou nos 7 dias após a última dose do medicamento. Dentre eles, destacaram: eventos adversos hipoglicêmicos confirmados (nível de glicose plasmático, ≤ 70 mg por dl [3,9 mmol por litro] ou um evento que requer assistência) e infecção do trato urinário, infecção genital, depleção de volume, insuficiência renal aguda, fratura óssea, cetoacidose diabética e eventos tromboembólicos.

- **Eficácia:**

Os resultados para o desfecho combinado (morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal) apontaram *hazard ratio* (HR) de 0,86 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,74 – 0,99). A avaliação individual dos desfechos primários isoladamente, evidenciaram benefícios para o grupo que recebeu o medicamento, o HR foi de 0,62 (IC 95%: 0,49 – 0,77) para o evento morte por causas CV, HR de 0,65 (IC 95%: 0,50 – 0,85) para o evento hospitalização por ICC e HR de 0,68 (IC 95% 0,57 – 0,82) para morte por todas as causas (Figura 6). Entretanto, quando analisados os três grupos (I1, I2 e C) separadamente, o desfecho primário combinado não mostrou significância estatística (Figura 7) (26).

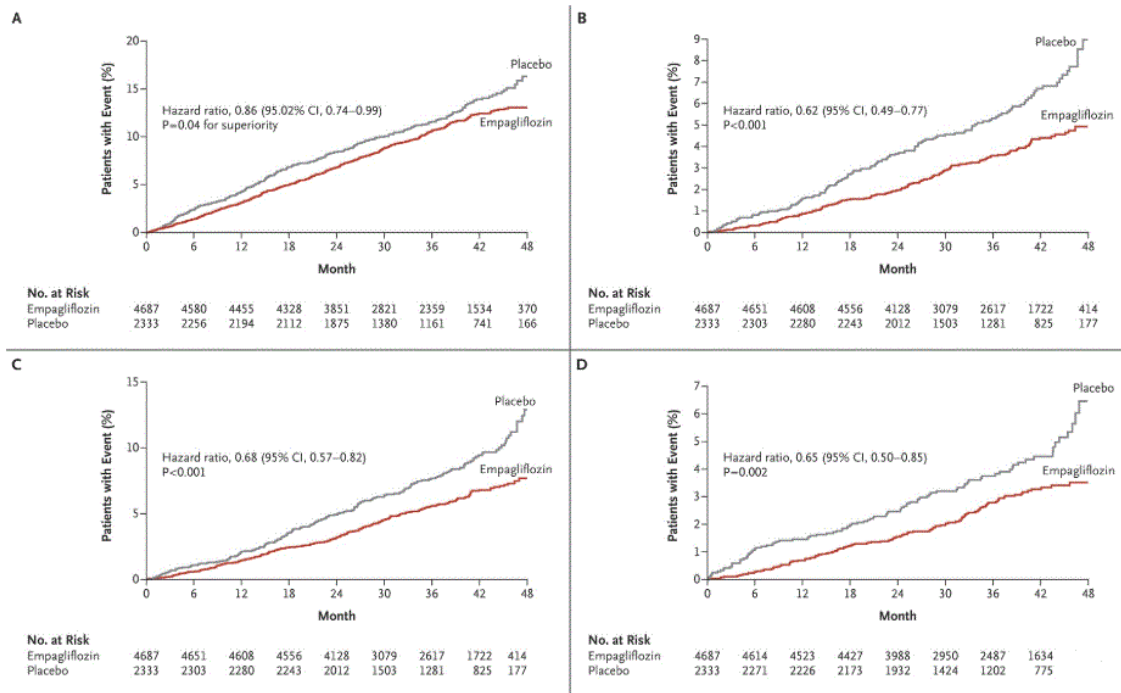


FIGURA 6. INCIDÊNCIA ACUMULADA ATÉ A PRIMEIRA OCORRÊNCIA DO DESFECHO PRIMÁRIO, COMPARANDO O GRUPO QUE RECEBEU O PLACEBO E O GRUPO QUE RECEBEU EMPAGLIFLOZINA INDEPENDENTEMENTE DA DOSAGEM

A: Desfecho primário; B: Mortalidade por causas cardiovasculares; C: Mortalidade por todas as causas; D: Hospitalização por insuficiência cardíaca.

Fonte: Zinman e col., 2015 (26).

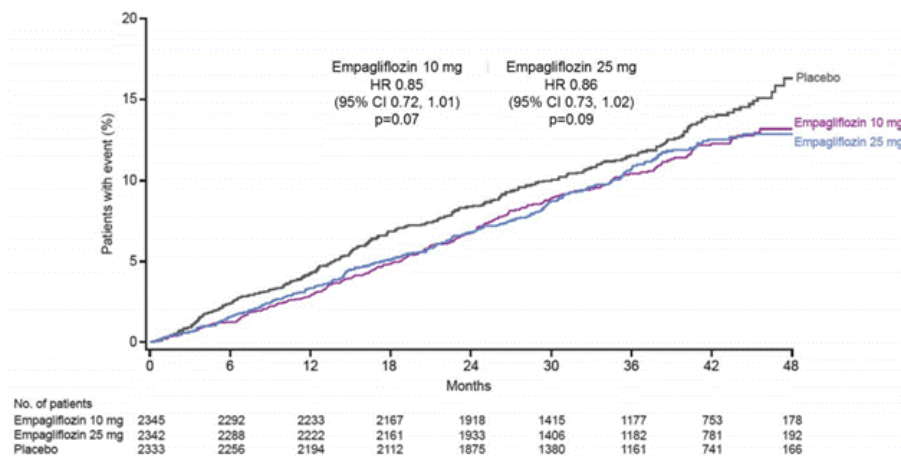


FIGURA 7. INCIDÊNCIA ACUMULADA ATÉ A PRIMEIRA OCORRÊNCIA DO DESFECHO PRIMÁRIO, COMPARANDO OS DOIS GRUPOS QUE RECEBERAM A EMPAGLIFLOZINA E O GRUPO QUE RECEBEU O PLACEBO

Fonte: Zinman e col., 2015 (26).

Os desfechos IM não fatal, IM fatal ou não fatal, IM silencioso, AVC fatal ou não fatal, ou AVC não fatal, assim como o desfecho secundário (desfecho primário ou hospitalização por angina estável), não apontaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2) (26).



A análise de subgrupo apontou melhores resultados para o desfecho primário combinado, em pacientes que utilizaram o medicamento e: apresentavam idade ≥ 65 anos (HR= 0,71, IC 95% 0,59 – 0,87), latino-americanos (HR= 0,58, IC 95% 0,39 – 0,86), indivíduos com HbA1c < 8,5% (HR= 0,76, IC 95% 0,64 – 0,90), IMC < 30 kg/m² (HR= 0,74, IC 95% 0,60 – 0,91), taxa de filtração glomerular estimada entre 60 e 90 ml/min/1,73m² (HR= 0,76, IC 95% 0,61 – 0,94) ou relação albumina/creatinina > 300 mg/g (HR= 0,60, IC 95% 0,49 – 0,96) (Tabela 2) (26).

Análise de subgrupo por faixa etária, utilizando o desfecho morte por causa cardiovascular apontou benefícios para a população com idade entre 65 e 75 anos com HR= 0,54 (IC 95% 0,37 – 0,79) e em pacientes com mais de 75 anos com HR= 0,55 (IC 95% 0,32 – 0,94) (27). Já para os desfechos hospitalização por ICC ou morte por causa CV, concluiu que pacientes acima de 65 anos obtiveram menor HR (HR= 0,59; IC 95% 0,44 – 0,80). Entretanto, quando avaliado o desfecho hospitalização por ICC de forma isolada, a população geral obteve benefício com HR = 0,65 (IC 95% 0,50 – 0,85) e apenas o grupo com idade superior a 75 anos (HR= 0,45; IC 95% 0,22 – 0,89), quando avaliado o desfecho segundo faixa etária (28).



TABELA 2. TABELA GRADE PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA

Nº dos estudos	Qualidade da evidência						Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Empagliflozina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desfecho primário: mortalidade CV (incluindo IM e AVC fatais), IM ou AVC não fatais (seguimento: mediana 3,1 anos)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	490/4687 (10.5%)	282/2333 (12.1%)	HR 0.86 (0.74 para 0.99)	16 menos por 1.000 (de 1 menos para 30 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidade CV (seguimento: mediana 3,1 anos)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	172/4687 (3.7%)	137/2333 (5.9%)	HR 0.62 (0.49 para 0.77)	22 menos por 1.000 (de 13 menos para 30 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
IM não fatal (excluindo IM silencioso)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	213/4687 (4.5%)	121/2333 (5.2%)	HR 0.87 (0.70 para 1.09)	7 menos por 1.000 (de 5 mais para 15 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
AVC não-fatal												



Nº dos estudos	Qualidade da evidência					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância	
	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Empagliflozina	Placebo	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	150/4687 (3.2%)	60/2333 (2.6%)	HR 1.24 (0.92 para 1.67)	6 mais por 1.000 (de 2 menos para 17 mais)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO
IM fatal ou não fatal												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	233/4687 (5.0%)	126/2333 (5.4%)	HR 0.87 (0.70 para 1.09)	7 menos por 1.000 (de 5 mais para 16 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
IM silencioso												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	38/2378 (1.6%)	15/1211 (1.2%)	HR 1.28 (0.70 para 2.33)	3 mais por 1.000 (de 4 menos para 16 mais)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	269/4687 (5.7%)	194/2333 (8.3%)	HR 0.68 (0.57 para 0.82)	26 menos por 1.000 (de 14 menos para 35 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO



Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Empagliflozina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hospitalização por insuficiência cardíaca (seguimento: mediana 3,1 anos)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	126/4687 (2.7%)	95/2333 (4.1%)	HR 0.65 (0.50 para 0.85)	14 menos por 1.000 (de 6 menos para 20 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO
AVC fatal e não fatal												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	164/4687 (3.5%)	69/2333 (3.0%)	HR 1.18 (0.89 para 1.56)	5 mais por 1.000 (de 3 menos para 16 mais)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO
Desfecho secundário: desfecho primário ou hospitalização por angina estável												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	599/4687 (12.8%)	333/2333 (14.3%)	HR 0.89 (0.78 para 1.01)	15 menos por 1.000 (de 1 mais para 30 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de Confiança; HR: Hazard Ratio; RR: Risco Relativo
 EXPLICAÇÕES:
 a. IC 95% sem significância estatística



- **Segurança:**

A análise de segurança mostrou-se semelhante entre os grupos placebo e empagliflozina, não apontando diferença estatística significativa para a maioria dos desfechos (qualquer evento adverso, evento adverso grave, hipoglicemia, evento sugestivo de infecção urinária, infecção urinária complicada, depleção de volume, cetoacidose diabética, eventos tromboembólicos e fratura óssea) (26).

Menor risco para o grupo que utilizou o medicamento foi observado para os eventos descontinuação por evento adverso (Risco Relativo [RR] = 0,63; IC 95% 0,57 – 0,69), evento adverso sério (RR= 0,90; IC 95% 0,85 – 0,96), morte (RR=0,74; 0,59 – 0,92), insuficiência renal aguda (RR=0,78; IC 95% 0,63 – 0,96) e lesão renal aguda (RR= 0,61; IC 95% 0,39 – 0,95). Entretanto, apresentou maior risco de infecção genital com RR de 3,57 (IC 95% 2,57 – 4,98) (26) (tabela 3).

Análise de subgrupo por faixa etária para o evento desenvolvimento ou piora de nefropatia, definidos como: desenvolvimento de macroalbuminúria, duplicação da creatinina sérica, início de terapia renal substitutiva ou morte por doença renal apontou benefícios para grupo que utilizou empagliflozina em todas as faixas etárias com HR= 0,61 (IC 95% 0,53 – 0,70) (tabela 3) (29).



TABELA 3. TABELA GRADE PARA OS DESFECHOS DE SEGURANÇA

Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Empagliflozina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Qualquer evento adverso (seguimento: mediana 5,1 anos)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	4230/4687 (90.2%)	2139/2333 (91.7%)	RR 0.98 (0.97 para 1.00)	18 menos por 1.000 (de 0 menos para 28 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Evento adverso grave												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1100/4687 (23.5%)	592/2333 (25.4%)	RR 0.925 (0.850 para 1.010)	19 menos por 1.000 (de 3 mais para 38 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Infecção genital												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	301/4687 (6.4%)	42/2333 (1.8%)	RR 3.57 (2.59 para 4.91)	46 mais por 1.000 (de 29 mais para 70 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Cetoacidose diabética												



Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Empagliflozina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	4/4687 (0.1%)	1/2333 (0.0%)	RR 1.99 (0.22 para 17.80)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 7 mais)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	IMPORTANTE
Insuficiência renal aguda												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	246/4687 (5.2%)	155/246 (63.0%)	RR 0.79 (0.65 para 0.96)	132 menos por 1.000 (de 25 menos para 221 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Infecções complicadas do trato urinário												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	82/4687 (1.7%)	41/2333 (1.8%)	RR 0.996 (0.690 para 1.440)	0 menos por 1.000 (de 5 menos para 8 mais)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO
Eventos sugestivos de infecção urinária												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	842/4687 (18.0%)	423/2333 (18.1%)	RR 0.991 (0.890 para 1.100)	2 menos por 1.000 (de 18 mais para 20 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	IMPORTANTE
Hipoglicemia												



Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Empagliflozina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	1303/4687 (27.8%)	650/2333 (27.9%)	RR 0.998 (0.920 para 1.080)	1 menos por 1.000 (de 22 menos para 22 mais)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Hipoglicemia que requer assistência												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	63/4687 (1.3%)	36/2333 (1.5%)	RR 0.871 (0.580 para 1.310)	2 menos por 1.000 (de 5 mais para 6 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Descontinuação do tratamento												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	813/4687 (17.3%)	453/2333 (19.4%)	RR 0.893 (0.810 para 0.990)	21 menos por 1.000 (de 2 menos para 37 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

EXPLANATIONS

a. IC 95% sem significância estatística



A avaliação do número necessário a tratar (NNT), refere-se ao número médio de pacientes que precisam ser tratados com a intervenção para prevenir um evento indesejado. O desfecho que apresentou menor valor foi a mortalidade por todas as causas com um NNT de 38,8 (IC 95% 25,6 – 78,1). Os NNT dos desfechos de eficácia são apresentados na tabela 4 (26).

TABELA 4. NÚMERO NECESSÁRIO PARA TRATAR OS DESFECHOS PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO.

Evento	NNT (IC 95%)
Desfecho primário	61,2 (30,6 – 2160,6)
Mortalidade por causa cardiovascular	45,4 (30,2 – 89,4)
Mortalidade por todas as causas	38,8 (25,6 – 78,1)
Hospitalização por insuficiência cardiovascular	72,3 (42,8 – 214,6)

6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade utilizando o modelo de simulação de eventos discretos adaptado de um modelo internacional desenvolvido anteriormente (11).

O objetivo foi avaliar os possíveis custos e benefícios em saúde do produto para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida. Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no quadro 8 abaixo.

QUADRO 8. CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Empagliflozina/Cuidado usual	Adequado
3. População em estudo e subgrupos	Diabéticos do tipo 2, com alto risco cardiovascular (histórico de infarto, angina, AVC ou outro evento vascular prévio) e idade acima de 65 anos	Adequado
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Custo por QALY ganho	Adequado



5. Horizonte temporal	Tempo de vida (<i>lifetime</i>)	Adequado
6. Taxa de desconto	5% para custos e QALYs	Adequado
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado
8. Medidas da efetividade	<i>Hazard ratio</i> dos eventos morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca e desfechos renais retiradas do ensaio clínico EMPA-REG-OUTCOME	Adequado
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	<i>Utility</i> para Diabetes e <i>Disutility</i> para: infarto ou angina, insuficiência cardíaca, doença renal, AVC, ataque isquêmico transitório e revascularização retiradas de estudos de Clarke e col., 2002 (32), Sullivan e col., 2016 (33) e Zimmermann e col., 2017 (34)	Adequado. Entretanto, dados de seis estudos brasileiros são resultantes de contato com os autores o que não permite replicar o dado relatado no dossiê.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram computados os custos de eventos agudos e crônicos. Os custos agudos foram obtidos a partir dos dados do SIH/SUS do DATASUS. Os custos crônicos foram obtidos a partir de publicações de coortes de pacientes brasileiros após revisão sistemática da literatura, cujos valores foram corrigidos pela inflação acumulada. Foi utilizado o custo CMED para a empagliflozina.	O preço utilizado para a empagliflozina pode estar subestimado, pois é resultante de isenções fiscais ainda não concedidas e de desconto por parte do fabricante sem data de validade. Os custos do cuidado usual não foram computados no modelo, sem os quais a RICE pode estar superestimada
11. Unidade monetária utilizada	Real brasileiro	Adequado
12. Método de modelagem	Simulação de eventos discretos	Adequado
13. Pressupostos do modelo	O modelo utilizou os perfis dos pacientes com idade ≥ 65 anos do ensaio clínico EMPA-REG-OUTCOME. Foram modelados os eventos com significância estatística, para os demais foi utilizado o HR =1, no cenário mais conservador	Adequado
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise determinística e probabilística. Variando os parâmetros: Taxa de desconto (entre 0 e 10%), HR (através do IC 95%), <i>utility</i> (através do IC 95%), utilidade basal de diabetes ($\pm 20\%$), custos ($\pm 20\%$). Simulação de cenários de população alvo com AVC prévio, IAM prévio e doença vascular periférica prévia, e com a população geral e aquela > 65 anos.	Adequado



As características de base da população acima de 65 anos utilizadas no modelo econômico pelo demandante foram extraídas do ensaio clínico EMPA-REG OUTCOME: idade média de 71,5 anos, 69% eram homens, 48% com IMC > 30 kg/m², 45% com histórico de infarto do miocárdio, 24% com histórico de AVC, 23% com doença vascular periférica e 38% com doença renal moderada a severa.

O modelo escolhido pelo demandante simula o perfil dos pacientes do ensaio clínico EMPA-REG-OUTCOME, através dos dados de efetividade dos seguintes eventos: morte por causa cardiovascular (CV), ICC, insuficiência renal crônica (IRC), macroalbuminúria, instituição de hemodiálise, IAM, AVC, acidente isquêmico transitório (AIT), revascularização do miocárdio e hospitalização por angina. Assim, o modelo simula cada paciente até seu óbito quando os custos acumulados e os benefícios (anos de vida ganhos [AVG] ajustados para qualidade [QALY]) foram computados, dando início à simulação do próximo paciente (figura 8).

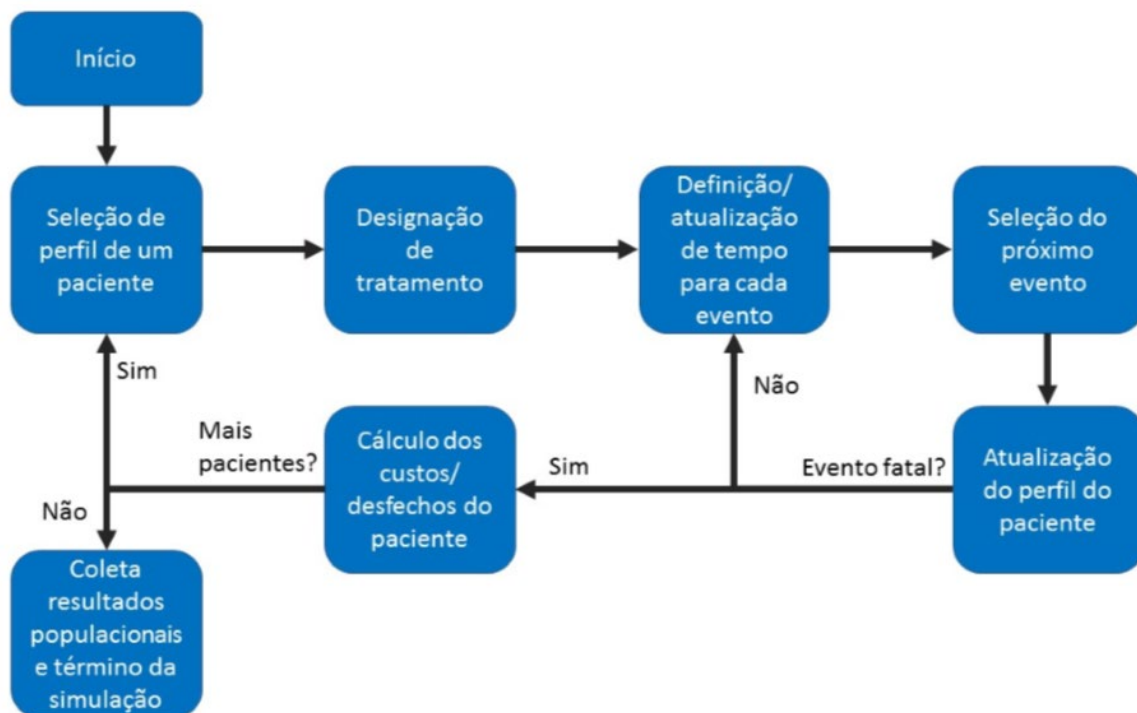


FIGURA 8. ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE

Fonte: Dossiê Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., 2018 (11).

O demandante realizou duas análises prévias para identificar o cenário mais conservador:

- 1) Considerando os HR da população acima de 65 anos apenas dos eventos que apresentaram significância estatística.



2) Considerando os HR da população acima de 65 anos independentemente da sua significância estatística.

Após análise das duas abordagens, o demandante constatou que a segunda delas gerou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) superior em R\$ 2000, se mostrando a opção mais conservadora e a utilizada em todas as análises.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 24.011 por QALY e R\$ 16.840 por ano de vida ganho. Estes resultados, quando replicados, apresentaram pequena diferença (R\$ 24.023,53 por QALY e R\$ 16.841,24 por ano de vida ganho).

O demandante acrescentou análise do ganho de tempo de sobrevivência global (sem taxa de desconto), pelo qual pacientes que utilizaram empagliflozina viveram 1,8 anos a mais do que os pacientes que usaram placebo (quadro 9).

QUADRO 9. RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DE CUSTO-UTILIDADE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

	Efetividade		Diferença de efetividade		Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI	
	AVG	QALY	AVG	QALY			R\$/AVG	R\$/QALY
Empagliflozina /intervenção	8,00	5,80	-		54.443	-		
Cuidado usual /Comparador	7,03	5,12	0,97	0,68	38.107	16.336	16.841,24*	24.023,53*

Fonte: Adaptado de Dossiê Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., 2018 (11).

O demandante realizou análise de sensibilidade determinística (tabela 5) e probabilística (figura 9), ambas com resultados inferiores a 1 PIB per capita e com pequenas variações sem impacto no modelo.

TABELA 5. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA

Parâmetros	RCEI mínima	RCEI máxima
Taxa de desconto	R\$ 22.937	R\$ 27.278
<i>Hazard ratio</i> de efetividade	R\$ 24.508	R\$ 26.050
Valor de empagliflozina	R\$ 22.145	R\$ 26.799
Custos dos eventos agudos	R\$ 24.429	R\$ 24.540



Custos dos eventos crônicos	R\$ 21.802	R\$ 26.215
Valor de <i>utility</i> basal	R\$ 20.013	R\$ 31.532
Decrementos de <i>utility</i> associado a eventos	R\$ 23.970	R\$ 24.749
Cenário: apenas pacientes com AVC prévio	R\$ 20.454	
Cenário: apenas pacientes com IAM prévio	R\$ 28.077	
Cenário: apenas pacientes com DVP prévio	R\$ 23.932	
Cenário: população geral do estudo EMPA-REG-OUTCOME	R\$ 21.706	

AVC = acidente vascular cerebral, DVP = doença vascular periférica, IAM = infarto agudo do miocárdio, RCEI = razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: Dossiê Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., 2018 (11).

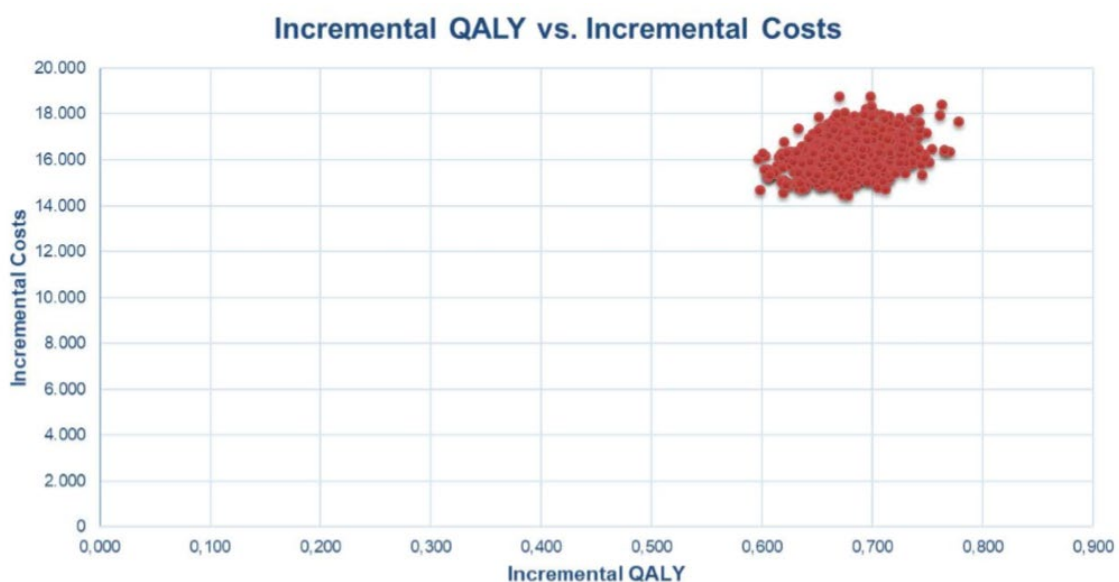


FIGURA 9. DIAGRAMA DE DISPERSÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

Fonte: Dossiê Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., 2018 (11).

- **Limitações:**

Os dados de eficácia foram projetados para 3,1 anos com base nos dados do ensaio clínico EMPA-REG-OUTCOME, utilizado como fonte para simulação do perfil dos pacientes. Este tempo é inferior ao utilizado no horizonte temporal do modelo (tempo de vida), sendo de 13,6 anos para o grupo que utilizou o medicamento e de 11,6 anos para aqueles alocados para receber o tratamento padrão.

A evidência científica apresentada pelo demandante, para os eventos de eficácia e segurança da população com idade ≥ 65 anos, é oriunda de três resumos de congresso, um



estudo (26-29) e informações coletadas a partir de contato com os autores. Esta última pode representar uma fonte de incerteza, dado que não foi possível avaliar a qualidade metodológica destas informações.

O valor de *disutility* dos eventos renais (macroalbuminúria, insuficiência renal não dialítica e dialítica) pode ter beneficiado ao grupo que utilizou o medicamento, uma vez que este valor foi igual para todos os eventos (-0,018) sem distinção dos diferentes estágios de nefropatia.

Custos crônicos da população acometida com insuficiência cardíaca na linha de base (10% da população total) não foram computados, podendo favorecer o grupo que utilizou o medicamento.

Não foi possível identificar no modelo apresentado se a empagliflozina foi utilizada em monoterapia ou em terapia combinada e os custos destes tratamentos, assim como o custo do tratamento usual, dados que modificariam a RCEI apresentada.

O valor do custo da empagliflozina apresentado pela empresa considera a inclusão do princípio ativo no convênio ICMS 87/02 para a desoneração de ICMS para vendas realizadas com fármacos e medicamentos destinados a órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, e ainda, inclusão do princípio ativo na atualização do Anexo do Decreto nº 3.803/01, para concessão de regime especial de utilização do crédito presumido de PIS/Pasep e COFINS, aplicando-se a esse valor o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) para o ano de 2017 de 19,28%, além de um desconto adicional da empresa o que não pode ser observado na prática.

Neste contexto, a análise de sensibilidade não incluiu possíveis variações do preço do medicamento em relação a isenção de impostos sugeridos pelo demandante. Estes pressupostos podem subestimar o verdadeiro custo do medicamento e acrescentar incerteza ao modelo e aos resultados apresentados, uma vez que o custo atual (R\$ 170,43) do medicamento representa o dobro daquele utilizado no modelo (R\$ 89,21).

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou cálculo do impacto orçamentário para inclusão da empagliflozina para o tratamento de adultos acima de 65 anos com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida no SUS.



O modelo utiliza fontes de dados brasileiros para estimar a população alvo e os custos diretos do tratamento em uma perspectiva de 5 anos, sem taxa de desconto. O demandante considerou na análise as possíveis economias resultantes da incorporação do medicamento, como redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e tratamento da insuficiência renal com necessidade de diálise, conforme apresentado anteriormente neste relatório.

Dois cenários foram considerados para avaliar a taxa de difusão da incorporação da empagliflozina no SUS:

- Cenário 1 - Taxa de incorporação de 25% no ano 1, atingindo 80% da população alvo no ano 5, chamado cenário conservador pelo demandante.
- Cenário 2 - Taxa de incorporação de 35% no ano 1, atingindo 90% da população alvo em 5 anos, chamado cenário agressivo pelo demandante.

A partir das premissas adotadas pelo demandante, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da empagliflozina no cenário 1 seria de aproximadamente R\$ 1.141.116.710,28 (tabela 6) ou no cenário de 2 R\$ 1.326.678.020,35 (tabela 7), ambos em 5 anos.



TABELA 6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DA EMPAGLIFLOZINA (CENÁRIO 1)

Estimativa	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População alvo total	372.521	388.883	405.957	423.721	442.139	-
Market share	25%	40%	65%	75%	80%	-
População efetiva	93.130	155.553	263.872	317.791	353.711	-
Gasto total com a medicação	R\$ 99.697.692,6	R\$ 166.522.905,6	R\$ 282.480.234,8	R\$ 340.201.717,5	R\$ 378.655.193,1	R\$ 1.267.557.743,5
Economias potencias	R\$ 741.409,0	R\$ 7.539.871,0	R\$ 18.874.782,7	R\$ 38.080.411,7	R\$ 61.204.558,8	R\$ 126.441.033,2
Impacto orçamentário final	R\$ 98.956.283,6	R\$ 158.983.034,6	R\$ 263.605.452,1	R\$ 302.121.305,8	R\$ 317.450.634,3	R\$ 1.141.116.710,3

Fonte: Dossiê Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., 2018 (11).

TABELA 7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DA EMPAGLIFLOZINA (CENÁRIO 2)

Estimativa	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População alvo total	372.521	388.883	405.957	423.721	442.139	-
Market share	35%	55%	70%	85%	980%	-
População efetiva	130.382	213.886	284.170	360.163	397.925	-
Gasto total com a medicação	R\$ 139.576.769,6	R\$ 228.968.995,2	R\$ 304.209.483,6	R\$ 385.561.946,5	R\$ 425.987.092,2	R\$ 1.484.304.287,1
Economias potencias	R\$ 1.037.972,6	R\$ 10.555.819,4	R\$ 26.142.172,5	R\$ 46.836.580,3	R\$ 73.053.722,0	R\$ 157.626.266,7
Impacto orçamentário final	R\$ 138.538.797,0	R\$ 218.413.175,8	R\$ 278.067.311,1	R\$ 338.725.366,2	R\$ 352.933.370,2	R\$ 1.326.678.020,4

Fonte: Dossiê Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., 2018 (11).



- **Limitações:**

Com relação a população alvo, a referência indicada pelo demandante não continha as informações relatadas, desta forma nova busca foi realizada para validar as informações relatadas no dossiê. Dois estudos brasileiros que incluíram respectivamente, 15.105 e 60.202 participantes > 18 anos, estimaram uma prevalência de diabetes tipo 2 em maiores de 65 anos de idade. O primeiro estudo apontou uma prevalência de 34,6% (IC 95% 32,3 – 37) (35) e o segundo de 39% (36).

A nova amostra populacional seria de 870.714 pacientes, representando aproximadamente o dobro daquele indicado pelo demandante, gerando um impacto orçamentário incremental muito superior daquele apresentado no dossiê do demandante.

Os custos e dados utilizados na análise não foram apresentados neste capítulo do dossiê. Acredita-se que estes sejam provenientes da análise econômica de custo-utilidade apresentada e que por tanto, apresentaram as mesmas limitações, principalmente com relação à não especificação do uso do medicamento em monoterapia ou terapia combinada, assim como ao custo utilizado para o medicamento que considera isenções fiscais e descontos do fabricante que não podem ser observados na prática.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

- **National Institute for Health and Care Excellence - NICE**

Avaliação do NICE em 2015 recomendou o uso do empagliflozina em terapia combinada tratamento para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, sem restrição de faixa etária. Em terapia dupla foi recomendado seu uso em combinação com metformina em caso de contraindicação ou intolerância a uma sulfonilureia ou pessoas com risco aumentado para hipoglicemia ou suas consequências. Em terapia tripla, foi recomendada como opção em combinação com metformina + sulfonilureia ou metformina + tiazolidinediona, além de poder ser utilizada em combinação com insulina com ou sem outros anti-diabéticos (37).

Em 2016, esta mesma agencia recomendou se uso também em monoterapia em adultos com contraindicação ou intolerância à metformina e quando dieta e exercícios isolados não



fornecerem um controle glicêmico adequado, somente se: um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) seria outra opção terapêutica, e sulfonilureia ou pioglitazona não forem tratamentos recomendados (38).

- **Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH**

Em 2015, a CADTH recomendou o uso de empagliflozina em terapia tripla, associado à metformina e sulfonilureia, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e controle glicêmico inadequado estes últimos dois medicamentos e para os quais a insulina é contraindicada (39). Já em 2016, foi recomendado seu uso em associação à metformina (40) e em pacientes com doença cardiovascular estabelecida com controle glicêmico inadequado (41).

- **Australian Government Department of Health - PBAC**

Na Austrália, a medicação está disponível desde 2015, com indicação para pacientes com controle inadequado de hemoglobina glicada, sendo usada em combinação com metformina (42), insulina (43) ou sulfonilureia (43).

6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e CortellisTM, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com alto risco cardiovascular. Aplicou-se o termo “diabetes mellitus, type 2”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada; alocaram pacientes com alto risco cardiovascular e incluíram desfechos de eficácia relacionados a risco cardiovascular. Foram excluídos os medicamentos com registro na Anvisa, insulinas e também agentes hipolipemiantes.

Identificaram-se assim, três medicamentos potenciais para a indicação clínica em questão: efpeglenatida, ertuglifozina e semaglutida. Entretanto, dentre os que foram registrados na Anvisa, EMA ou FDA não há indicação específica em bula para o subgrupo de pacientes com alto risco cardiovascular (Quadro 10).



QUADRO 10. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovado para Diabetes melitus tipo 2
Efpeglenatida	Agonista de GLP-1	Subcutânea	• Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Ertugliflozina	Inibidor de SGLT-2	Oral	• Fase 3 ^b	Anvisa Sem registro EMA Registrado (2018) FDA Registrado (2017)
Semaglutida	Agonista de GLP-1	Subcutânea	• Fase 3 ^{a,b,c} • Fase 4 ^{a,c}	Anvisa Registrado (2018) EMA Registrado (2018) FDA Registrado (2017)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov. Atualizado em: 07/08/2018.

Legenda: EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; GLP-1 – peptídeo semelhante a glucagon-1; SGLT-2 – Co-transportador de sódio-glicose tipo 2.

^a Estudo recrutando pacientes;

^b Estudo está ativo, mas não está recrutando pacientes;

^c Estudo está concluído.

A análise de monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) realizada apontou também que está em curso um estudo clínico randomizado de fase 4 (NCT02528019) cuja finalidade é verificar os efeitos de inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4) (sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, teneligliptina, anagliptina, saxagliptina e trelagliptina) e inibidores de SGLT2 (ipragliflozina, dapagliflozina, luseogliflozina, tofogliflozina, canagliflozina e empagliflozina), comparados com glimepirida nas complicações decorrentes do DM2, inclusive complicações cardiovasculares.

6.8 Implementação

A dispensação da empagliflozina no âmbito do SUS deve estar condicionada à faixa etária acima de 65 anos e ao correto diagnóstico da diabetes mellitus tipo 2, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes e *American Diabetes Association* e exames complementares para comprovação da doença cardiovascular estabelecida. Já o acompanhamento destes pacientes requer de endocrinologista e/ou cardiologista.

O fluxo de atendimento destes pacientes deverá ser definido através de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, com o intuito de incluir a empagliflozina no arsenal terapêutico já disponível no SUS.



6.9 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da empagliflozina para tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida é baseada em um único ensaio clínico (EMPA-REG-OUTCOME), com nível de evidência alta e grau de recomendação forte a favor do medicamento quando agrupados os pacientes dos grupos que o utilizaram e comparados ao placebo.

Neste contexto, benefícios com o medicamento foram observados para o desfecho primário combinado (morte por causa CV, IM não fatal [excluindo o IM silencioso] ou AVC não fatal), morte por causa CV, morte por todas as causas, hospitalização por ICC e risco aumentado apenas para o evento infecção genital. Os desfechos IM não fatal, IM fatal ou não fatal, IM silencioso, AVC fatal ou não fatal, ou AVC não fatal, assim como o desfecho secundário (desfecho primário ou hospitalização por angina estável), não apontaram diferenças estatisticamente significativas.

A avaliação dos três grupos inicialmente randomizados (empagliflozina 10mg, empagliflozina 25 mg e placebo), aponta que o desfecho primário combinado não mostrou significância estatística.

Análise de subgrupo apontou melhores resultados para o desfecho primário combinado, em pacientes que utilizaram o medicamento e que também apresentavam idade acima de 65 anos, na população latino-americana (HR= 0,58, IC 95% 0,39 – 0,86), em indivíduos com HbA1c menor que 8,5% (HR= 0,76, IC 95% 0,64 – 0,90), índice de massa corporal menor que 30 kg/m² (HR= 0,74, IC 95% 0,60 – 0,91), taxa de filtração glomerular estimada entre 60 e 90 ml/min/1,73m² (HR= 0,76, IC 95% 0,61 – 0,94) ou relação albumina/creatinina > 300 mg/g (HR= 0,60, IC 95% 0,49 – 0,96).

Quando avaliados os desfechos segundo a faixa etária, o desfecho morte por causa cardiovascular apontou benefícios para a população que utilizou o medicamento e apresentava idade entre 65 e 75 anos com HR= 0,54 (IC 95% 0,37 – 0,79), assim como em pacientes com mais de 75 anos com HR= 0,55 (IC 95% 0,32 – 0,94). O desfecho combinado hospitalização por ICC ou morte por causa CV, também apontou menor HR (HR= 0,59; IC 95% 0,44 – 0,80) em pacientes acima de 65 anos. Entretanto, quando avaliado o desfecho hospitalização por ICC de forma isolada, a população geral obteve benefício com HR = 0,65 (IC 95% 0,50 – 0,85) e apenas o grupo com idade superior a 75 anos (HR= 0,45; IC 95% 0,22 – 0,89), quando avaliado o desfecho segundo faixa etária.



Grande parte das evidências apresentadas para a faixa etária acima de 65 anos foram decorrentes de contato com os autores e portanto não foram considerados nesta análise, não sendo possível identificar todos os benefícios com o uso do medicamento, apontados pelo demandante.

Estes mesmos resultados de efetividade na população acima de 65 anos, foram utilizados para subsidiar a análise econômica e provavelmente a análise de impacto orçamentário, o que pode ter incorporado incerteza aos resultados.

Limitações importantes foram identificadas ao longo do documento:

- Ausência de alertas para o uso do medicamento em pacientes com idade superior a 75 anos;
- Incerteza em torno ao benefício do desfecho composto, o qual pode variar de 26% a 1% da população que utiliza empagliflozina;
- Análises baseadas na comparação do grupo placebo vs um único grupo que incluiu tanto os pacientes que utilizaram a empagliflozina 10mg quanto empagliflozina 25mg, fato que em algumas análise apontou diferenças e superestimação do efeito da intervenção;
- Nas análises econômicas, o demandante não definiu ao longo do dossiê, o esquema terapêutico no qual está sendo sugerida a incorporação do medicamento (monoterapia, terapia dupla, tripla, associado à insulina);
- O custo do medicamento proposto nas análises econômicas, foi baseado em isenções fiscais não concedidas; e,
- Erros no cálculo da definição da população alvo da análise de impacto orçamentário, podem subestimar o verdadeiro impacto da incorporação desta tecnologia.



7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 69ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação ao SUS da empagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. O plenário considerou que existe incerteza sobre o benefício do desfecho composto, não sendo possível determinar se os benefícios de eficácia apontados para o grupo que utilizou o medicamento foram resultantes do uso desta terapia ou do tratamento concomitante das doenças cardiovasculares de base.



8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 44 foi realizada entre os dias 21/08/2018 e 10/09/2018. Foram recebidas 2101 contribuições, sendo 927 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1174 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas.

8.1 Contribuições técnico-científicas

Das 927 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 19 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições ou por abordarem um tema diferente.

Perfil dos participantes



Em sua maioria os participantes se identificaram como pessoa física, com uma maior proporção de contribuições de profissionais de saúde (80,4%). A maioria eram do sexo feminino (57%), se autodeclararam como brancos (79%), tinham entre 40 a 59 anos (44%) e eram provenientes da região Sudeste (59%).

TABELA 8. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 44 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	915 (98,7)
Pessoa jurídica	12 (1,3)
Paciente	86 (9,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	49 (5,4)
Profissional de saúde	736 (80,4)
Interessado no tema	44 (4,8)
Sexo	
<i>Feminino</i>	521 (57)
<i>Masculino</i>	394 (43)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	19 (2)
<i>Branco</i>	724 (79)
<i>Indígena</i>	1 (0)
<i>Pardo</i>	156 (17)
<i>Preto</i>	15 (2)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	3 (0)
<i>18 a 24 anos</i>	18 (2)
<i>25 a 39 anos</i>	335 (37)
<i>40 a 59 anos</i>	399 (44)
<i>60 anos ou mais</i>	160 (17)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	33 (4)
<i>Nordeste</i>	142 (15)
<i>Sul</i>	136 (15)
<i>Sudeste</i>	549 (59)
<i>Centro-oeste</i>	67 (7)

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 421 alusivas às evidências clínicas sobre empagliflozina para diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. No entanto, 419 mencionaram o mesmo estudo incluído neste relatório, dentre as quais 11 referiam-se a



diretrizes internacionais e sociedades brasileiras que recomendam o uso deste medicamento, utilizando como fundamentação científica o mesmo estudo incluído neste relatório. Foram identificadas contribuições relativas ao direito ao acesso ao medicamento (67 contribuições) e 22 sobre experiência pessoal ou dos profissionais de saúde com o medicamento.

- Eficácia

Contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltaram os benefícios apontados pelo estudo EMPAREG OUTCOME, incluído neste relatório. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“A empaglifozina é um anti-diabético oral com benefícios cardiovasculares comprovados pelo estudo Empa Reg Outcome com redução dos eventos cardiovasculares maiores (IAM, AVE e morte) de 14%, reduziu as mortes cardiovasculares em 38%, além da redução de 35% nas internações por ICC. O número necessário para tratar para prevenir uma morte ou evento cardiovascular é equivalente a uma estatina.”

- Acesso

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava o direito ao acesso ao medicamento e a necessidade de atualização dos medicamentos disponíveis no SUS. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“O estudo EMPA-REG comprovou a redução de mortalidade cardiovascular em pacientes com Diabetes. Nenhuma droga demonstrou essa redução até o momento. A doença cardiovascular é a maior causa de morte em pacientes com diabetes e temos poucas opções para tratamento desses pacientes no SUS. Há muito tempo o SUS não incorpora novo tratamento para o diabetes.”

Avaliação Econômica

Houve 141 contribuições que comentaram a análise da Avaliação Econômica, 29 relativas ao custo do medicamento, 01 delas apontou que outros medicamentos da mesma classe apresentam menor custo. Outras 04 contribuições mencionaram a necessidade de recalcular o custo-efetividade incluindo resultados de impacto clínico a longo prazo, 01 apontou



que os custos superam os benefícios e 100 mencionaram que se trata de um medicamento que trará eficiência para os gastos públicos.

Com relação à eficiência, 06 contribuições mencionaram 03 estudos científicos: 01 deles utilizado como base científica para a elaboração deste relatório (26), outro sobre uma avaliação de custo-efetividade desenvolvida na Grécia (45), outro sobre uma avaliação de custo-utilidade incluindo a população brasileira e desenvolvido na perspectiva do SUS (46) e arguição do demandante (44).

- Custo do medicamento

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltava o direito ao acesso ao medicamento dado o alto custo do mesmo. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“Devido o alto custos dos medicamentos se faz necessário que o governo financie essa medicação para melhoria de qualidade dos pacientes e um melhor controle da patologia evitando comorbidades e um elevado custos para cofres públicos.”

- Eficiência

As contribuições neste item podem ser exemplificadas por meio da seguinte contribuição:

“Com diminuicao de mortalidade cardiovascular e de hospitalização por insuficiência cardica seria proporcionado uma economia de recursos publicos..”

- Avaliação econômica

A uma análise de custo-efetividade financiada pelo demandante, foi apresentada com a seguinte contribuição:

“Estudo realizado na Grécia evidenciou que a empagliflozina aumentou a sobrevida média em aproximadamente 3 anos, além de reduzir custo em saúde aproximado de 4.235 euros. A análise de sensibilidade probabilística mostrou que a empagliflozina foi estimada como tendo uma probabilidade de 100% de ser custo-efetivo.”



Este estudo utilizou o mesmo modelo e população incluídos neste relatório (simulação de eventos discretos com a população EMPAREG OTCOME) e dados de custo da Grecia. Os autores concluíram que a empagliflozina associada aos cuidados de base, apresentou um custo incremental por paciente de €4235, com uma razão incremental de custo-efetividade de €4633 por QALY, sendo uma alternativa muito custo efetiva, segundo a disposição a pagar do estudo (45).

Um contribuição destacou a avaliação econômica de custo-utilidade realizada por Santoni et al (2018) (46), com dados de utilidade da população brasileira, onde a razão incremental de custo-efetividade foi de R\$28.960 por QALY e de R\$20.185 por Ano de Vida Ganho (AVG), levemente superior à apresentada pelo demandante ((R\$ 24.023,53 por QALY e R\$ 16.841,24 por ano de vida ganho). Esta publicação foi realizada com o mesmo modelo econômico apresentado pelo demandante e os mesmos parâmetros do estudo EMPAREG OUTCOME, com aumento de 2,01 anos na sobrevida global dos pacientes em uso de empagliflozina quando comparados ao tratamento padrão. Este dado é levemente superior ao apresentado pelo demandante (1,8 anos).

O demandante apresentou as razões de custo efetividade incremental utilizando o preço do medicamento sem o acréscimo de impostos e com eles, conforme destacado na tabela 9.

TABELA 9. RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL, SIMULAÇÃO DE CENÁRIOS.

Cenário	Preço proposto sem impostos	Preço Proposto com impostos
Caso Base	R\$ 24.011/QALY (documento inicial)	R\$ 29.123/QALY (apresentado no Plenário)
Utilidades provenientes dos estudos internacionais	R\$ 24.087/QALY	R\$ 29.207/QALY
Sem impacto na utilidade em doença renal	R\$ 23.842/QALY	R\$ 28.915/QALY
Dobrar perda de utilidade nacional em doença renal	R\$ 24.173/QALY	R\$ 29.324/QALY
Dobrar perda de utilidade internacional em doença renal	R\$ 24.553/QALY	R\$ 29.769/QALY

Fonte: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda, 2018 (44).

Análise de Impacto Orçamentário

Foram identificadas 107 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário, 26 referentes ao acesso ao medicamento pelo SUS, 78 sobre a eficiência que a incorporação acarretaria para o SUS.

- Custo do medicamento



Parte das contribuições sobre o campo da análise de impacto orçamentário versou sobre o custo do medicamento para o paciente e o impacto econômico nestas famílias. Tal argumento pode ser representado pelas seguintes contribuições:

“Ajudaria muitos os pacientes polimedicados e tam bém aqueles que não tem condição financeira para comprar o medicamento.”

“Os pacientes usuários do sus, em sua maioria, não tem condições financeiras de custear o tratamento com a medicação por conta própria.”

- Eficiência

Contribuições sobre o incremento da eficiência na alocação de recursos consequência da incorporação do medicamento no SUS podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“A padronização dessa medicação implica em redução de gastos hospitalares por diminuição de tempo de internacao. Em ambulatório reduzirá o consumo de outras medicações.”

“Com o uso da empaglifozina será diminuído as hospitalizações por insuficiência cardíaca e conseqüentemente acontecerá uma redução de orçamento na saúde pública.”

Duas contribuições apontaram a necessidade de disponibilização do medicamento apenas aos pacientes que atendam os critérios de inclusão estabelecidos por este relatório.

“A medicação deve ser distribuída a pacientes que comprovadamente tenham doença cardiovascular estabelecida equivalente aos critérios de inclusão nos estudos que apresentaram a evidência científica de redução de eventos cardiovasculares e renais.”

O demandante apresentou novo impacto orçamentário considerando a população do estudo indicado neste relatório, com a estimativa populacional de maior prevalência (19,9%). Foram apresentados novos resultados simulando cenários com market share conservador e agressivo e preço do medicamento com e sem impostos, com um impacto orçamentário que variou de R\$ 98.956.283,60 a R\$ 625.347.834,99 (44), conforme apresentado a continuação:



TABELA 10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO CONSERVADOR E PREÇO DO MEDICAMENTO SEM IMPOSTOS)

Estimativa	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População alvo total	443.902	463.400	483.745	504.914	526.861	-
Taxa de adoção	25%	40%	65%	75%	80%	-
População efetiva	110.975	185.360	314.434	378.685	421.489	-
Gasto total com a medicação	R\$ 118.801.442,04	R\$ 198.431.486,31	R\$ 336.608.183,95	R\$ 405.390.070,55	R\$ 451.211.876,76	R\$ 1.510.443.059,61
Economias potenciais	R\$ 883.475,36	R\$ 8.984.636,72	R\$ 22.491.507,52	R\$ 45.377.257,10	R\$ 72.932.378,45	R\$ 150.669.255,15
Impacto orçamentário	R\$ 117.917.966,68	R\$ 189.446.849,59	R\$ 314.116.676,43	R\$ 360.012.813,45	R\$ 378.279.498,31	R\$ 1.359.773.804,46

Fonte: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda, 2018 (44).

TABELA 11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO AGRESSIVO E PREÇO DO MEDICAMENTO SEM IMPOSTOS)

Estimativa	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População alvo total	443.902	463.400	483.745	504.914	526.861	-
Taxa de adoção	35%	55%	70%	85%	90%	-
População efetiva	155.366	254.870	338.622	429.177	474.175	-
Gasto total com a medicação	R\$ 166.322.018,86	R\$ 272.843.293,68	R\$ 362.501.121,17	R\$ 459.442.079,96	R\$ 507.613.361,35	R\$ 1.768.721.875,02
Economias potenciais	R\$ 1.236.865,50	R\$ 12.578.491,41	R\$ 31.151.451,06	R\$ 55.811.254,37	R\$ 87.052.039,92	R\$ 187.830.102,26
Impacto orçamentário	R\$ 165.085.153,35	R\$ 260.264.802,27	R\$ 331.349.670,11	R\$ 403.630.825,59	R\$ 420.561.321,43	R\$ 1.580.891.772,76

Fonte: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda, 2018 (44).



TABELA 12. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO CONSERVADOR E PREÇO DO MEDICAMENTO COM IMPOSTOS)

Estimativa	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População alvo total	443.902	463.400	483.745	504.914	526.861	-
Taxa de adoção	25%	40%	65%	75%	80%	-
População efetiva	110.975	185.360	314.434	378.685	421.489	-
Gasto total com a medicação	R\$ 166.729.520,72	R\$ 278.484.722,41	R\$ 472.406.060,20	R\$ 568.936.630,79	R\$ 633.244.333,26	R\$ 2.119.801.267,38
Economias potenciais	R\$ 883.475,36	R\$ 8.984.636,72	R\$ 22.491.507,52	R\$ 45.377.257,10	R\$ 72.932.378,45	R\$ 150.669.255,15
Impacto orçamentário	R\$ 165.846.045,36	R\$ 269.500.085,69	R\$ 449.914.552,68	R\$ 523.559.373,69	R\$ 560.311.954,81	R\$ 1.969.132.012,23

Fonte: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda, 2018 (44).

TABELA 13. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO AGRESSIVO E PREÇO DO MEDICAMENTO COM IMPOSTOS)

Estimativa	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População alvo total	443.902	463.400	483.745	504.914	526.861	-
Taxa de adoção	35%	55%	70%	85%	90%	-
População efetiva	155.366	254.870	338.622	429.177	474.175	-
Gasto total com a medicação	R\$ 233.421.329,01	R\$ 382.916.493,31	R\$ 508.744.987,91	R\$ 644.794.848,23	R\$ 712.399.874,91	R\$ 2.482.277.533,38
Economias potenciais	R\$ 1.236.865,50	R\$ 12.578.491,41	R\$ 31.151.451,06	R\$ 55.811.254,37	R\$ 87.052.039,92	R\$ 187.830.102,26
Impacto orçamentário	R\$ 232.184.463,51	R\$ 370.338.001,91	R\$ 477.593.536,84	R\$ 588.983.593,86	R\$ 625.347.834,99	R\$ 2.294.447.431,11

Fonte: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda, 2018 (44).



Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Foram identificadas 908 contribuições a respeito da avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC, sendo 772 (85%) delas, discordantes totalmente. Quinhentos e quarenta e seis (60,1%) das contribuições recebidas, descreveram os motivos de sua concordância ou discordância. As concordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, que podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“Como especialista (endocrinologista) e baseado em estudos científicos que evidenciaram redução de novos eventos CV e morte entre pacientes diabético tipo 2 e de alto risco CV, recomendo a incorporação da empaglifozina. De forma gratuita, são disponibilizados apenas dois medicamentos orais para o tratamento do DM2, sendo a glibenclamida associada a risco aumentado para hipoglicemia e risco de morte nessa população em especial. Reduzir risco e morte CV consequentemente reduziria gastos com internações, já que estamos falando da principal causa de morte no mundo (causas cardiovasculares).”

“A empaglifozina reduz em 38% o risco de novo evento cardiovascular nesses pacientes, sendo uma estratégia de redução de custos por internações por doença cardiovascular no sus.”

Foram recebidas 76 (8,4%) opiniões favoráveis à recomendação inicial da Conitec, apenas 19 delas apresentaram argumentos. Contudo, ao se avaliar o teor de seus motivos, observa-se que 18 opiniões também são desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec, podendo ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“Medicação com estudo comprovando diminuição de morte cardiovascular (empareg) e diminuição da piora da doença renal crônica e assim reduzindo internações.”

Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas 76 contribuições nesta parte do formulário, todavia apenas 02 contribuições aportaram informação além dos aspectos mencionados anteriormente. As



contribuições se basearam fundamentalmente na identificação no Monitoramento do Horizonte Tecnológico da Liraglutida e Semaglutida, agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), com perfil de eficácia e segurança semelhantes ao da empagliflozina e podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

“[...] a Novo Nordisk reforça a disponibilidade dos medicamentos liraglutida e semaglutida como tecnologias inovadoras, eficazes e seguras para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida.”

8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 1174 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, 27 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

Em sua maioria os participantes se identificaram como pessoa física, com uma maior proporção de contribuições de profissionais de saúde (38,5%), seguido de familiares (24,3%), pacientes (22,4%) e interessados no tema (14,8%). A maioria eram do sexo feminino (61%), ficou sabendo da consulta pública pelas redes sociais (36,2%) ou por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (35,3%), se autodeclararam como brancos (78%), tinham entre 40 a 59 anos (42%) e eram provenientes da região Sudeste (62%).

TABELA 14. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 44 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	1 147 (99,9)
Pessoa jurídica	1 (0,1)
Paciente	257 (22,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	278 (24,3)
Profissional de saúde	442 (38,5)
Interessado no tema	170 (14,8)
Sexo	
Feminino	705 (61)
Masculino	442 (39)
Cor ou Etnia	



<i>Amarelo</i>	24 (2)
<i>Branco</i>	895 (78)
<i>Indígena</i>	2 (0)
<i>Pardo</i>	187 (16)
<i>Preto</i>	39 (3)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	7 (1)
<i>18 a 24 anos</i>	53 (5)
<i>25 a 39 anos</i>	420 (37)
<i>40 a 59 anos</i>	478 (42)
<i>60 anos ou mais</i>	189 (16)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	26 (2)
<i>Nordeste</i>	148 (13)
<i>Sul</i>	194 (17)
<i>Sudeste</i>	716 (62)
<i>Centro-oeste</i>	63 (5)

Experiência profissional

Foram identificadas 346 experiências profissionais contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Fundamentalmente, basearam-se nos resultados de eficácia do estudo EMPAREG OUTCOME e ao custo do medicamento.

“Um estudo recente denominado EMPA-REG OUTCOME conseguiu comprovar os benefícios cardiovasculares da empaglifozina em paciente com diabetes tipo 2. Já que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em pacientes com diabetes, a utilização da empaglifozina contribuiria para a melhorar o desfecho nestes pacientes”.

“Discordo pelo fato de já ser uma medicação com comprovada eficácia no tratamento do DM tipo 2, o que corresponderia a mais uma opção de tratamento de excelência disponível a população mais carente, que possui maior dificuldade na aquisição de medicamentos”.

Houve 22 contribuições sobre experiências profissionais favoráveis à recomendação inicial da CONITEC. Entretanto quando avaliado seu conteúdo apenas 02 concordavam com a recomendação da CONITEC. Estas contribuições versaram sobre medicamento de menor custo (glimepirida) e questionamento sobre a eficácia nos eventos cardiovasculares conforme apresentado abaixo:



“Para pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca com déficit sistólico. Acredito que pode ser acrescido como opção. Mais importante: considero que glimepirida é uma opção de menor custo e mais acessível a maioria da população com maior chance de cobertura territorial para tratamento, atendendo o princípio da universalidade, e ainda considerando a relação de eficiência e economia.”

“Há outros fatores de risco envolvidos em desfechos cardiovasculares. A droga por si só, entendo que não tem extrema importância na prevenção de morte”.

Foram identificadas 03 contribuições que destacaram o risco aumentado de membros inferiores com o uso de medicamentos da mesma classe, conforme evidenciado a seguir:

“Canaglifozina mostrou maior risco de amputação de membros inferiores no Estudo CANVAS. O Estudo DECLARE de Dapaglifozina só será liberado no mês de outubro.”

Experiência pessoal

Foram recebidas 312 contribuições sobre experiências pessoais com a tecnologia avaliada e contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Em síntese, 41 contribuições manifestaram utilizar o medicamento, 33 contribuições destacaram ausência de efeitos negativos, 20 relataram infecções genito-urinárias, 03 aumento da diurese, 01 alteração no padrão de sono, 04 referenciaram o alto custo do medicamento, 01 referenciou infecção fúngica.

Dentre estas contribuições somente 03 manifestaram concordar com a recomendação inicial da CONITEC, todavia a contribuição destacava os benefícios com o medicamento, conforme destacado no exemplo abaixo.

“Muito bom - controlou minha diabetes”.

8.3 Informações adicionais

Recentemente, a ANVISA realizou um alerta para o risco de Fascíte necrosante ou gangrena de Fournier que afeta a região genital e áreas adjacentes em pacientes com DM2 em tratamento com SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina (Invokana, Forxiga, Xigduo XR, Jardiance) (47).

A informação desta agência é oriunda do alerta realizado pelo FDA (48), que identificou 12 casos desta doença entre março de 2013 a maio de 2018 nos Estados Unidos. Esta associação



tem fundamentação na avaliação realizada por registros deste evento adverso no últimos 34 anos no qual somente 6 casos foram relatados.

8.4 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública foi argumentado que ainda existem ressalvas em relação à eficácia e segurança do medicamento para esta indicação. As contribuições recebidas foram fundamentadas no estudo EMPAREG OUTCOME já incluído inicialmente nesta avaliação, que demonstra grande incerteza quanto ao benefício do desfecho composto e os dados de eficácia, os resultados são estatisticamente significantes apenas para a análise conjunta de empagliflozina de 10mg e 25mg, e para uma população bastante restrita. Do ponto de vista funcional, há vários pontos a serem destacados em relação ao mecanismo de ação deste medicamento, por ser uma molécula inibidora da reabsorção de glicose por inibição de SGLT2, pode gerar inúmeras consequências por aumentar a quantidade de glucose na urina, como vários tipos de infecções. Também destaca-se os alertas emitidos recentemente pelo FDA e ANVISA.

Além disso, foi discutido a importância da terapia não medicamentosa em paralelo com a utilização de antidiabéticos orais para esta condição clínica. Para um tratamento efetivo é fundamental a adoção estratégias de autocuidado e considerar o tratamento do paciente como um todo, não apenas a medicalização. Outra questão levantada foi a ausência de um esquema terapêutico proposto.

Foi considerada a nova proposta de preços apresentada pelo demandante para ambas as apresentações disponíveis, conforme quadro abaixo:

QUADRO 11. NOVA OFERTA DE PREÇOS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação	Preço Fábrica (PF)	Preço praticado em compras públicas
10 mg com rev CT BL AL plas incolor x 30 25 mg com rev CT BL AL plas incolor x 30	R\$82,11	R\$115,24	Não disponível

Tendo em vista as questões levantadas, o plenário da CONITEC entendeu que não houve evidências adicionais para alterar sua recomendação inicial.



9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, no dia 8 de novembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS da empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 391/2018.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 70, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar a empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, com objetivo de prevenção de morte, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não incorporar a empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, com objetivo de prevenção de morte, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



11. REFERÊNCIAS

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. 2015 [citado 20 de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
2. McCulloch DK. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults [Internet]. 2018 [citado 20 de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-in-adults>
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes | Diabetes Care. *Diabetes Care*. 2015;38((Supplement 1)):S8–16.
4. Brasil. Ministério da Saúde D de AB. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica; 2013 [citado 20 de junho de 2018]. 160 p :il. (Cadernos de Atenção Básica). Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabetes_mellitus_cab36.pdf
5. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 21 de setembro de 2004;141(6):421.
6. de Oliveira JEP, Montenegro Jr RM, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Clannad; 2017.
7. Costa AF, Flor LS, Campos MR, Oliveira AF de, Costa M de F dos S, Silva RS da, et al. Burden of type 2 diabetes mellitus in Brazil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2017 [citado 19 de julho de 2018];33(2). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2017000205011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
8. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. janeiro de 2010;87(1):4–14.
9. Barcelo A, Arredondo A, Gordillo–Tobar A, Segovia J, Qiang A. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers. *J Glob Health* [Internet]. dezembro de 2017 [citado 19 de julho de 2018];7(2). Disponível em: <http://jogh.org/documents/issue201702/jogh-07-020410.pdf>
10. Gusso G, Lopes JMC. Tratado de Medicina de Família e Comunidade. Vol. v.2. São Paulo: Artmed; 2012.



11. Boehringer Ingelheim. Empagliflozina para o tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, com objetivo de prevenção de morte. 2018.
12. Seidu S, Kunutsor SK, Cos X, Gillani S, Khunti K. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. junho de 2018;12(3):265–83.
13. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. fevereiro de 2010;27(2):136–42.
14. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. agosto de 2017;5(8):610–21.
15. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526–34.
16. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):356–63.
17. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle H-J, et al. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease - Results From EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 25 de janeiro de 2017;81(2):227–34.
18. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 9 de janeiro de 2018;137(2):119–29.
19. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, et al. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke*. 2017;48(5):1218–25.
20. Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Hehnke U, George JT, Johansen OE, et al. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease - an analysis of EMPA-REG OUTCOME®. *Diabetologia*. julho de 2018;61(7):1522–7.
21. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1801–2.
22. Verma S, Mazer CD, Fitchett D, Inzucchi SE, Pfarr E, George JT, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes



after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia*. agosto de 2018;61(8):1712–23.

23. Strojek K, Rokicka D, Szymborska-Kajaneck A, Wróbel M. Empagliflozin. Results of the EMPA-REG OUTCOME trial. A breakthrough in treatment of type 2 diabetes? *Clin Diabetol*. 2016;5(3):107–10.

24. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2018;39(5):363–70.

25. ClinicalTrials.gov [internet]. BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME). [Internet]. [citado 19 de junho de 2018]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676>

26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.

27. Toural E, Ridderstrale M, Fitchett D, S. Giljanovic Kís, et.al. Effect of empagliflozin on cardiovascular death in subgroups by age: results from EMPA-REG OUTCOME. In: *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citado 19 de julho de 2018]. p. S539. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-016-4046-9>

28. Monteiro P, Schaper N, Clark D, Hantel S, et.al. Effect of empagliflozin on heart failure outcomes in subgroups by age: results from EMPA-REG OUTCOME. In: *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citado 19 de julho de 2018]. p. S534. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-016-4046-9>

29. von Eynatten M, Bergental RM, Calabro P, Maldonado-Lutomirsky M, et.al. Effect of empagliflozin on nephropathy in subgroups by age: results from EMPA-REG OUTCOME. In: *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citado 19 de julho de 2018]. p. S483. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-016-4046-9>

30. de Carvalho AP., Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38–44.

31. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol*. 19 de junho de 2014;13:102.

32. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 1º de agosto de 2002;22(4):340–9.

33. Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. dezembro de 2016;19(8):1002–8.



34. Zimmermann IR, Silva MT, Galvao TF, Pereira MG, Zimmermann IR, Silva MT, et al. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions: a population-based survey. *Rev Bras Psiquiatr.* março de 2017;39(1):62–8.
35. Schmidt M, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, Lotufo PA, Griep R, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):123.
36. Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarzwald CL, Malta DC, Monteiro HO da C, et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol E Serviços Saúde.* junho de 2015;24:305–14.
37. National Institute For Health and Care Excellence. Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2015 [citado 20 de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336>
38. National Institute For Health and Care Excellence (NICE). Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes [Internet]. 2016 [citado 19 de julho de 2018]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta390/chapter/1-Recommendations>
39. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). EMPAGLIFLOZIN [Internet]. 2015. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0427_jardiance_oct-19-15.pdf
40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). EMPAGLIFLOZIN / METFORMIN HYDROCHLORIDE [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0489_complete_Synjardy-oct-27-16.pdf
41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Empagliflozin [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf
42. Australian Government Department of Health (PBS). EMPAGLIFLOZIN oral film coated tablets, 10 mg and 25 mg, Jardiance®, Boehringer Ingelheim [Internet]. 2015. Disponível em: www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-1-psd-november-2015.pdf
43. Australian Government Department of Health (PBS). EMPAGLIFLOZIN oral tablet, 10mg, 25mg Jardiance®, Boehringer Ingelheim [Internet]. 2015. Disponível em: www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-2-psd-november-2015.pdf



44. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Manifestação na Consulta Pública nº 44 Jardiance® - empagliflozina Tratamento de Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, com objetivo de prevenção de morte . 2018.
45. Gourzoulidis G, Tzanetakos C, Ioannidis I, Tsapas A, Kourlaba G, Papageorgiou G, et al. Cost-Effectiveness of Empagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at Increased Cardiovascular Risk in Greece. Clin Drug Investig. maio de 2018;38(5):417–26.
46. Santoni NB, Ribeiro RA, Travassos AC da C, Veiga DLP, Melo TG. Custo-utilidade da empagliflozina em pacientes diabéticos do tipo 2 com alto risco cardiovascular na perspectiva do Sistema Único de Saúde. J Bras Econ Saúde Impr. 201804;10(1):56–63.
47. Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2): canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina (Invokana, Forxiga, Xigduo XR, Jardiance) - Informações Técnicas - Anvisa [Internet]. [citado 25 de outubro de 2018]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKKx2fhjM2/content/inibidores-do-cotransportador-sodio-glicose-2-sglt2-canagliflozina-dapagliflozina-empagliflozina-e-ertugliflozina-invokana-forxiga-xigduo-xr-jardiance/33868?p_p_auth=QVFxbQUC&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Finformacoes-tecnicas13%3Fp_p_auth%3DQVFxbQUC%26p_p_id%3D101_INSTANCE_WvKKx2fhjM2%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-3%26p_p_col_pos%3D2%26p_p_col_count%3D4
48. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes [Internet]. [citado 25 de outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm>