

Nota Técnica 12549

Data de criação: 18/08/2020 11:31:07

Data de conclusão: 18/08/2020 11:35:54

Paciente

Idade:

55 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Giruá/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Diagnóstico

Diagnóstico:

Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com coma.

CID:

E11.0 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com coma

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

EMPAGLIFLOZINA

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Jardiance® (empagliflozina) 10 mg, 1 comprimido ao dia.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

EMPAGLIFLOZINA

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Para o tratamento do DM2, o SUS tem como alternativas os seguintes medicamentos: metformina, glibenclamida, gliclazida, insulina NPH e insulina regular.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

EMPAGLIFLOZINA

Laboratório:

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.

Marca Comercial:

Jardiance®

Apresentação:

EMPAGLIFLOZINA 10 MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 30

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

146,67

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

EMPAGLIFLOZINA

Dose Diária Recomendada:

10mg/dia (1cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

EMPAGLIFLOZINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A empagliflozina tem seu mecanismo de ação a nível renal, inibindo a função do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), promovendo aumento da eliminação de sódio e glicose através da urina. Isso promove, em última análise, diminuição dos níveis séricos de glicose. Possui ainda efeito diurético, com redução da pressão arterial e perda de peso ([2.10](#)). O grau de redução da HbA1c para esta classe farmacológica é de aproximadamente 1%, com eficácia semelhante entre os três representantes desta classe disponíveis no Brasil (empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina), seja em pacientes usando somente metformina ou em associação com outros medicamentos antidiabéticos, inclusive insulina ([2.11](#)).

O maior estudo que avaliou o uso da empagliflozina em pacientes com DM2 foi o estudo EMPAREG. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, de não inferioridade, com objetivo principal de avaliar se a empagliflozina seria segura do ponto de vista cardiovascular. Este estudo faz parte de uma exigência regulatória da Food and Drug Administration (FDA), agência americana que regula a aprovação de medicamentos. Foram randomizados 7.020 pacientes com DM2 não controlado e com doença cardiovascular conhecida ou com alto risco para doença cardiovascular, para uso de empagliflozina (n=4.687) ou placebo (n=2.333). Dentre os pacientes randomizados, 74% já faziam uso de metformina, 48% de insulina e 42% de uma sulfoniluréia. O desfecho primário foi um desfecho combinado de morte por causa cardiovascular, IAM ou AVC não fatal. Após um acompanhamento médio de 3,1 anos, esse desfecho aconteceu em 490 pacientes usando empagliflozina (10,5%) e 282 dos pacientes

usando placebo (12,1%), com razão de risco (RR) de 0,86 e intervalo de confiança de 95% (IC95%) variando de 0,74 a 0,99. Esse resultado levou à conclusão de que a empagliflozina é segura do ponto de vista cardiovascular em pacientes com DM2 (não aumenta a incidência de doença cardiovascular) e pode reduzir em 14% esse desfecho combinado, com um número de pacientes necessário para tratar para reduzir um desfecho (NNT) de 63. Além disso, análises adicionais mostraram uma redução de 38% do risco de mortalidade (RR de 0,62, IC95% com intervalo variando de 0,49 a 0,77) (12). Análise pré especificada da progressão de insuficiência renal demonstrou efeito favorável da empagliflozina comparada ao placebo na ocorrência ou piora da insuficiência renal, com uma redução de 38% no risco (RR de 0,61, IC95% variando de 0,53 a 0,70) (13).

Algumas limitações devem ser ressaltadas. Primeiro, trata-se de um estudo que avaliou a empagliflozina contra placebo em pacientes com DM2 não adequadamente controlados. Dessa forma, não é possível afirmar como seria o benefício dessa intervenção quando comparada com outro medicamento que também diminuísse os níveis de glicose (outra classe de antidiabético). Além disso, os pacientes randomizados para o uso da empagliflozina atingiram níveis de glicose e pressão arterial mais baixos que o grupo placebo, o que pode explicar, ao menos em parte, os achados.

Dentre os efeitos adversos dessa classe farmacológica, os mais frequentes são o aumento de infecções genitais por fungos (candidíase vulvovaginal) e infecções urinárias, com incidência aproximada de 9%, geralmente não complicadas e com resolução com tratamento usual (antibióticos e/ou antifúngicos) (10). Há também aparente risco aumentado de amputações, principalmente para a canagliflozina (incidência rara, aproximadamente de 0,6%) mas possivelmente para os outros dois fármacos desta classe (14). Não é comum a hipoglicemia (queda acentuada da glicose) grave com essas medicações (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

O uso da empagliflozina em pacientes com DM2 com níveis de HbA1c acima do alvo reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares quando comparada com placebo. Este efeito é mais importante em pacientes com doença cardiovascular conhecida, o que levou a CONITEC a incorporar essa classe de medicamentos no SUS somente para pacientes com DM2, acima de 65 anos, com doença cardiovascular estabelecida e sem controle glicêmico adequado. Entretanto, há incerteza desse benefício quando comparado com outros fármacos que diminuem os níveis de glicose.

É importante ressaltar que, conforme informações dos autos, não há comprovação da falha terapêutica com outras classes de antidiabéticos disponíveis no SUS. Além disso, mesmo que se optasse pelo uso de um inibidor do SGLT2, não há estudos prospectivos comparativos diretos que demonstrem a superioridade da empagliflozina à dapagliflozina, fármaco com recomendação da CONITEC para incorporação.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. [World Health Organization. Global Report on Diabetes. 2016. 86 p.](#)
2. [de Diabetes SB. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020 \[Internet\]. \[citado em 06 de agosto de 2020\]. Disponível em: \[www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf\]\(http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf\)](#)
3. [World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization; 2009. 62 p.](#)
4. [Association AD, American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 \[Internet\]. Vol. 43, Diabetes Care. 2020. p. S66–76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-s006>](#)
5. [Association AD, American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 \[Internet\]. Vol. 43, Diabetes Care. 2020. p. S98–110. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-s009>](#)
6. [Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes \(UKPDS 34\). UK Prospective Diabetes Study \(UKPDS\) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352\(9131\):854–65.](#)
7. [Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;\(3\):CD002966.](#)
8. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. EMPAGLIFLOZINA E DAPAGLIFLOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 \[Internet\]. Março 2020. \[citado em 06 de agosto de 2020\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_524_Empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_FINAL.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_524_Empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_FINAL.pdf\)](#)
9. [Overview | Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. Citado em 07 de agosto de 2020\]. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/>](#)
10. [Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open \[Internet\]. 2012 Oct 18;2\(5\). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001007>](#)
11. [Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes \[Internet\]. Vol. 37, Diabetes Care. 2014. p. 1815–23. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-3055>](#)
12. [Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes \[Internet\]. Vol. 373, New England Journal of Medicine. 2015. p. 2117–28. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1504720>](#)
13. [Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375\(4\):323–34.](#)

14. [Khouri C, Cracowski J-L, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? Diabetes Obes Metab. 2018 Jun;20\(6\):1531–4.](#)
15. [New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy — Science Report. Ottawa \(ON\): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.](#)
16. [Overview | Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. \[citado em 07 de agosto de 2020\]. Disponível em: \[www.nice.org.uk/guidance/ta390\]\(http://www.nice.org.uk/guidance/ta390\)](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Conforme laudo do prescritor no evento 1, ATESTMED8, página 2, o paciente é portador de nefropatia diabética com proteinúria maciça (nefrótica) e necessita do uso de empagliflozina associada a BRA (abreviação de bloqueador do receptor da angiotensina, medicamento antihipertensivo) para controle da doença e evitar insuficiência renal. Em laudo anexado no evento 16, LAUDO2, páginas 1 e 2, é informado que o paciente apresenta risco de doença cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte caso o medicamento não seja administrado com urgência; e que o fármaco prescrito apresenta redução do risco cardiovascular, quando comparado aos medicamentos das listas padronizadas do SUS. É informado ainda que os medicamentos integrantes nas listas padronizadas do SUS não foram eficazes no combate da patologia pois nenhum deles reduz risco cardiovascular. Não foi informado quais deles foram utilizados, em quais doses e por quanto tempo. Em laudo anexado no evento 16, LAUDO 3, página 1, é informado que o paciente é portador de acidente vascular cerebral (AVC), fato esse que define o paciente como portador de doença cardiovascular (DCV).

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada pelo aumento persistente dos níveis sanguíneos de glicose. A longo prazo, a hiperglicemia persistente está associada a complicações microvasculares (perda visual, perda na função renal e alterações neurológicas) e macrovasculares (infarto agudo do miocárdio - IAM), AVC e doença vascular periférica. Em última análise, acarreta a perda em qualidade de vida, aumento dos custos em saúde e aumento da mortalidade (1,2). No Brasil, a prevalência estimada em 2017 foi de cerca de 12 milhões de pessoas, sendo o quarto país no mundo com maior número de casos (2). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que o DM é responsável por 22% da mortalidade geral e por 16% das mortes por AVC no mundo (2,3).

Para avaliar o controle do tratamento e a sua eficácia, utiliza-se o exame hemoglobina glicada (HbA1c), o qual avalia a ligação da glicose à hemoglobina (proteína encontrada nos glóbulos vermelhos) e permite estimar os níveis da glicose sanguínea nos três meses antecedentes. Níveis de HbA1c menores que 7% denotam um bom controle glicêmico para a maior parte das sociedades médicas de diabetes (2,4).

O tratamento do DM2 é baseado na dieta, atividade física e no uso de fármacos que diminuem os níveis séricos de glicose e, com isso, o risco das complicações da doença (1). Existem diferentes classes farmacológicas, com diferentes mecanismos de ação e eficácia na redução da glicemia, que podem ser utilizadas no tratamento do DM2. As diretrizes brasileiras e

americanas concordam que a metformina deve ser a primeira escolha para o tratamento do DM2 (1,2,5), medicamento comprovadamente eficaz na redução dos níveis glicêmicos e em complicações relacionadas ao DM2, incluindo mortalidade (6,7). Quando não é atingido o alvo de controle glicêmico com este medicamento, deve ser levado em conta diversas características do paciente para a escolha do próximo fármaco a ser utilizado. Uma das opções são os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), sendo os principais representantes a empagliflozina, a dapagliflozina e a canagliflozina (2,5,8). Outra classe já consolidada em diretrizes de diferentes sistemas de saúde como segunda opção para o tratamento do DM2 são as sulfoniluréias; seus representantes disponíveis no SUS são a glibenclamida e a gliclazida (2,8,9).