

# Nota Técnica 84144

Data de conclusão: 11/07/2022 17:28:24

## Paciente

---

**Idade:** 87 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Tunas/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 1ª VF de Carazinho

## Tecnologia 84144

---

**CID:** E78.0 - Hipercolesterolemia pura

**Diagnóstico:** Hipercolesterolemia

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** EMPAGLIFLOZINA

**Via de administração:** VO

**Posologia:** empagliflozina 25mg, tomar meio comprimido uma vez ao dia, contínuo.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** EMPAGLIFLOZINA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Estão disponíveis exemplares de todas as outras classes farmacológicas indicadas para o tratamento da IC; especificamente fármacos da classe SGLT2, está disponível a dapagliflozina, porém somente para pacientes que apresentam DM2 associada a doença cardiovascular (4).

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** EMPAGLIFLOZINA

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 151,67

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** EMPAGLIFLOZINA

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## 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, sendo utilizada para tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Possui ainda efeito diurético, com redução da pressão arterial e perda de peso (4,5). O mecanismo de ação da empagliflozina em pacientes com IC ainda não foi completamente elucidado (6).

Recentemente, duas revisões sistemáticas com meta-análise foram publicadas. A primeira, publicada em junho de 2021, teve como objetivo avaliar o efeito da empagliflozina em pacientes com IC (6). Foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados (ECRs) de pacientes com IC comparando a empagliflozina com placebo. Ao total, foram incluídos 5.150 participantes, sendo que 2.682 estavam no grupo da empagliflozina e 2.468 estavam no grupo do placebo. Seis estudos eram ECRs de dois braços e um estudo era um ECR de três braços, onde comparou-se duas doses diferentes de empagliflozina (10 e 25 mg) com placebo. Três estudos apresentaram o efeito da empagliflozina na morte cardiovascular ou hospitalização por agravamento da IC, onde a empagliflozina reduziu significativamente o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por agravamento da IC em comparação com o grupo placebo (RR 0,77; IC95% 0,68 a 0,87; I<sup>2</sup> 18%; P<0,0001). O desfecho do teste de caminhada de 6 minutos foi relatado em três estudos e não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em relação à mudança da distância no teste antes e após a intervenção (DM [diferença média] 34,06; IC95% -29,75 a -97,88; I<sup>2</sup> 97%; P=0,30). A mudança da linha de base do peptídeo natriurético NT-proBNP foi relatada em cinco estudos e nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos (DM -98,36; IC 95% -225,83 a -29,11; I<sup>2</sup> 68%; P=0,13). Em pacientes com ICFER, a empagliflozina foi associada a uma melhor redução do NT-proBNP (DM -121,56; IC95% -242,17 a -0,95; I<sup>2</sup>=68%; P=0,05). Além disso, a empagliflozina mostrou uma redução superior no peso corporal em pacientes com ICFr [MD: -0,81 (IC95% -0,82 a -0,80); I<sup>2</sup>=40%; P<0,00001. Em conclusão, em comparação com o placebo, a empagliflozina reduziu significativamente o número de mortes cardiovasculares ou hospitalizações por agravamento da IC, mas não mostrou nenhuma alteração estatisticamente significativa no NT-proBNP.

A segunda revisão sistemática, publicada em fevereiro de 2021, avaliou os efeitos e a segurança de qualquer SGLT2 em comparação com o placebo em adultos com IC (7). Foram incluídos nove ECRs, sendo que três destes também estavam incluídos na revisão citada no parágrafo anterior. As intervenções consistiram em dapagliflozina ou empagliflozina. Um estudo apresentou cinco braços: empagliflozina, licogliflozina (2,5 mg, 10 mg e 50 mg) e placebo. Dentre os resultados, uma meta-análise de cinco ECRs mostrou que, em comparação ao placebo, SGLT2 diminuiu a mortalidade por todas as causas (RR 0,88, IC95% 0,79 a 0,98, I<sup>2</sup>=0%), reduziu a hospitalização por IC (RR 0,73, IC95% 0,66 a 0,81, I<sup>2</sup>=0%), visitas ao pronto-socorro devido a IC (RR 0,40, IC95% 0,21 a 0,76, I<sup>2</sup>=0%).

Não foram encontrados estudos que avaliaram o perfil de segurança da empagliflozina em pacientes sem diabetes mellitus (8). O estudo EMPA-REG avaliou, dentre outros objetivos, a segurança da empagliflozina em pacientes com DM2. Praticamente todos os pacientes incluídos neste estudo (99%) apresentavam doença cardiovascular estabelecida. 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).

A empagliflozina é comercializada, no Brasil, pela farmacêutica Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Jardiance®, disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos nas concentrações de 10 e 25 mg e com apresentação de caixas com 10 e 30 comprimidos. Em consulta à tabela CMED em abril de 2022 e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda empagliflozina como uma opção para o tratamento da insuficiência cardíaca crônica sintomática com fração de ejeção reduzida em adultos, somente se for usada como complemento ao tratamento padrão otimizado. Nas análises econômicas, os casos-base consideraram empagliflozina como equivalente em efetividade à dapagliflozina, e diferenças de efetividade foram consideradas apenas em análises exploratórias para avaliação de incerteza. Como avaliação final, o comitê responsável concluiu que era adequado considerar a empagliflozina como igualmente eficaz à dapagliflozina, e que para o sistema NHS seus custos seriam idênticos (9).

As demais agências, tanto internacionais como nacionais, limitam-se às avaliações econômicas da empagliflozina no tratamento da DM2. No Brasil, análise econômica da CONITEC demonstra que o custo anual para o tratamento de um paciente é R\$ 230,40 superior para o uso da empagliflozina em relação à dapagliflozina, sendo preferido o mais barato por não haver evidência de benefício de um sobre o outro. Além disso, considerou uma melhor custo-efetividade quando incorporada em maiores de 65 anos com doença cardiovascular prévia, subgrupo para o qual essa classe de fármacos foi de fato incorporada (4).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** redução de mortalidade por todas as causas e hospitalização por agravamento da IC, em comparação com placebo, em equivalência a outras fármacos da classe SGLT2.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** EMPAGLIFLOZINA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** As evidências são consistentes em apontar um benefício significativo de fármacos SGLT2 na redução da internação hospitalar por agravamento da IC e diminuição de morte por causas cardiovasculares, principalmente em pacientes com ICFER. Análises econômicas internacionais apontam para custo efetividade desses fármacos, para pacientes com critérios clínicos selecionados, tanto no tratamento da diabetes mellitus quanto no tratamento da insuficiência cardíaca. Embora não exista avaliação de incorporação no SUS para o cenário em tela, em dezembro de 2018 a CONITEC recomendou a incorporação de um medicamento da classe SGLT2 para pacientes com DM2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida (infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente

vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%) que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia.

Todos os fatores acima sustentam um parecer que seria favorável ao uso de um fármaco da classe SGLT2 no caso em tela. No entanto, destacamos que em virtude de um menor preço da dapagliflozina em comparação à empagliflozina, e considerando que as evidências científicas apontam eficácia e segurança semelhantes entre esses dois fármacos, foi sugerida pela CONITEC a incorporação apenas da dapagliflozina, o medicamento de menor preço (4).

Assim, emitimos o presente parecer desfavorável para o uso específico de empagliflozina, mas destacamos que sugerimos como alternativa o uso do fármaco SGLT2 de menor custo no mercado e já incorporado para outra condição clínica, emitindo então parecer favorável para o fornecimento via judicial de dapagliflozina se assim desejar a equipe assistencial.

**Há evidências científicas?** Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Rohde, Luis Eduardo Paim et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2018, v. 111, n. 3 [Acessado 5 Dezembro 2021] , pp. 436-539. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/abc.20180190>>.
  2. [Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure \[Internet\]. Vol. 37. European Heart Journal. 2016. p. 2129–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>](http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128)
  3. [CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias pelo SUS. Diretrizes Brasileiras para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida \[Internet\]. Outubro 2018 \[citada em 05/12/2021\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatrio diretrizes brasileiras ICC.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatrio\_diretrizes\_brasileiras\_ICC.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatrio_diretrizes_brasileiras_ICC.pdf)
  4. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. EMPAGLIFLOZINA E DAPAGLIFLOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2. Março/2020. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio 524 Empagliflozina e dapagliflozina diabetes mellitus tipo 2 FINAL.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\_524\_Empagliflozina\_e\_dapagliflozina\_diabetes\_mellitus\_tipo\_2\_FINAL.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_524_Empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_FINAL.pdf)
  5. [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>.](http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001007)
  6. Pan D, Xu L, Chen P, Jiang H, Shi D, Guo M. Empagliflozin em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Controlados Randomizados. Front Cardiovasc Med . 2021; 8: 683281. Publicado 2021 de 22 de junho. Doi: 10.3389 / fcvm.2021.683281
  7. Chambergo-Michilot D, Tauma-Arrué A, Loli-Guevara S. Efeitos e segurança dos inibidores do SGLT2 em comparação com o placebo em pacientes com insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática e meta-análise. Int J Cardiol Heart Vasc . 2020; 32: 100690. Publicado em 11 de dezembro de 2020. Doi: 10.1016 / j.ijcha.2020.100690
  8. [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 Nov 26;373\(22\):2117–28.](https://doi.org/10.1016/j.nejm.2015.09.025)
  9. NICE. Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Segundo laudo médico e informações anexas ao processo, trata-se de paciente com diagnóstico de insuficiência cardíaca grave, com miocardiopatia dilatada de etiologia isquêmica. Há descrição de revascularização prévia, uso de cardiodesfibrilador implantável (CDI), fração de ejeção (FE) de 17%, além de episódio prévio de embolia pulmonar.

Pleiteia recebimento de empagliflozina, rosuvastatina, apixabana, sacubitril associado a valsartana e bisoprolol. Pleiteia, em acréscimo, os fármacos pregabalina, escitalopram e quetiapina sem esclarecer a indicação. Essa nota versará sobre a Empagliflozina.

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do coração bombear sangue de forma a atender às necessidades dos órgãos (1). Sua prevalência estimada é de 1 a 2% da população adulta no mundo, aumentando para mais de 10% em idosos. Após o diagnóstico de IC, a mortalidade em 5 anos pode ser até 65% (1,2). No Brasil, dados de 2017 apontam para mais de 22 mil óbitos por esta síndrome. O diagnóstico é realizado através de história clínica pregressa, exame físico e exames complementares. Entre os meios que auxiliam o diagnóstico estão os escores, radiografia de tórax, eletrocardiograma de repouso, ecocardiografia e dosagem sérica de peptídeos natriuréticos BNP ou porção N-terminal (NT-proBNP) (3).

A principal classificação da IC é conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo classificada como: IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) quando a fração de ejeção é inferior a 40%, IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi) quando a fração de ejeção está entre 40 e 49% e IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) quando a fração de ejeção é maior ou igual a 50%. Esta classificação é fundamental para o tratamento da IC, tendo em vista que todos os tratamentos farmacológicos ou não farmacológicos só demonstraram melhora na sobrevida para os pacientes com ICFER. Pode ser ainda classificada conforme a gravidade dos sintomas, através da escala da NYHA. Seus principais sintomas são relacionados à perda da capacidade funcional e intolerância ao exercício (falta de ar e cansaço), além de sinais de retenção hídrica (como inchaço nas pernas, acúmulo de líquido no pulmão, espaço pleural, fígado, membros inferiores, entre outros), culminando com piora na qualidade de vida, aumento do risco de hospitalização, e óbito (1-3).

O tratamento farmacológico objetiva a melhora clínica, aumento da capacidade funcional e redução de comorbidades, podendo ser utilizado de forma combinada e em doses otimizadas quando indicado. Conforme a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, o tratamento de primeira escolha para a IC compreende um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA). Pacientes que apresentam intolerância ou contraindicação ao uso de IECA podem utilizar um antagonista do receptor da angiotensina II (ARA II), e pacientes que seguem sintomáticos pode ser utilizado um antagonista da aldosterona em doses otimizadas (1). Outras alternativas terapêuticas para pacientes que persistem com sintomas da IC estão a hidralazina, nitratos, digitálicos, diuréticos, ivabradina, sacubitril e valsartana (1,2,4). Cabe destacar que, na Diretriz Brasileira, a tecnologia pleiteada pela parte autora é citada para prevenção de IC em pacientes que apresentam diabetes mellitus, como alternativa para redução da mortalidade e risco de hospitalização. Adicionalmente, medidas não medicamentosas, relacionadas à restrição de sódio, restrição

hídrica, redução de peso e prática de atividade física, consistem em componente terapêutico relevante e devem ser estimuladas nestes pacientes (1, 3).