

Documento Principal:

Empagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e classes funcionais NYHA II

São Paulo, março de 2022

Sumário

Sumário	2
Lista de Tabelas	4
RESUMO EXECUTIVO	6
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA AVALIADA	9
1. Introdução do Parecer técnico científico	12
1.1 Visão geral da doença	12
1.2 Etiologia e fatores de risco	12
1.3 Fisiopatologia	13
1.4 Diagnóstico	14
1.5 Dados epidemiológicos	15
1.6 Impacto da doença	16
1.7 Abordagem terapêutica	19
1.8 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais	19
1.9 Tratamento atualmente oferecido pelo SUS	21
1.10 Necessidades médicas não atendidas	22
2. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA (RSL)	25
2.1 Objetivo da RSL	25
2.2 Estratégia de busca	25
2.3 Identificação dos estudos	28
2.4 Recuperação e Extração dos Dados	28
2.5 Síntese das evidências	29
2.6 Análise de qualidade de estudo	29
2.7 Resultados da RSL	29
2.8 Análises Adicionais – Comparação de empagliflozina e sacubitril/valsartana	41
2.9 Risco de viés dos estudos incluídos	44
2.10 Evidências adicionais	46
2.11 Importância dos desfechos renais em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	51
2.12 Horizonte Tecnológico da Insuficiência Cardíaca	52
2.13 Discussão	55
3. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	57
3.1 Pergunta de Pesquisa	57

3.2	Tecnologias:	57
3.3	Tipo de Análise Econômica	57
3.4	Efetividade	58
3.5	Estrutura do Modelo	59
3.6	Dados clínicos	63
3.7	Mensuração e custeio de recursos	70
3.8	Resultados	78
3.9	Análise de sensibilidade	78
4.	Análise de Impacto orçamentário (AIO)	81
4.1	Objetivo do estudo	81
4.2	Perspectiva da análise	81
4.3	Horizonte temporal	81
4.4	População elegível	81
4.5	Custos	82
4.6	Cenários Avaliados	83
4.7	Resultado do Caso Base	84
4.8	Análise de Sensibilidade e de Cenários	85
4.9	Hospitalizações, diálises e transplantes renais evitados	88
5.	Considerações finais	90
	Referências	92

Lista de Tabelas

Tabela 1. Classificação funcional da New York Heart Association ²⁷ .	14
Tabela 2: Número de AIHs entre 2016-2020.	18
Tabela 3: Estratégia PICO para RSL sobre empagliflozina em pacientes com ICfEr.	25
Tabela 4: Estratégia de busca - valor clínico (eficácia, efetividade e segurança) de empagliflozina no tratamento de pacientes com ICfEr.	28
Tabela 5: Características dos estudos incluídos.	34
Tabela 6: Apresentação dos resultados.	37
Tabela 7: Ensaios clínicos em andamento registrados no clinicaltrials.gov.	40
<i>Tabela 8: Análise de subgrupo de estudo EMPEROR-Reduced – uso de ARNi</i>	41
<i>Tabela 9: Comparação indireta de empagliflozina versus sacubitril/valsartana</i>	43
Tabela 10. Pergunta de Pesquisa da Avaliação Econômica	57
Tabela 11. Matriz de Markov – Classe funcional NYHA – Até 3 meses de tratamento	61
Tabela 12. Matriz de Markov – Classe funcional NYHA – Entre 4 e 8 meses de tratamento	61
Tabela 13. Matriz de Markov – Classe funcional NYHA – A partir de 9 meses de tratamento	61
Tabela 14. Valores de AIC e BIC - Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMT - EMPEROR -Reduced	66
Tabela 15. Valores de AIC e BIC - Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMC - EMPEROR-Reduced	68
Tabela 16. Dados de interesse clínico obtidos por meio de CTIs(87)	68
Tabela 17. Dados de interesse clínico	69
Tabela 18. Incidência de EAs - Grau 3 ou superior - por ciclo	70
Tabela 19. Medicamentos - Custo por Ciclo	71
Tabela 20. Medicamentos - Custo por Ciclo por Braço de Tratamento	71
Tabela 21. Recursos Médicos - Monitoramento e Acompanhamento - Custo por Ciclo	72
Tabela 22. Hospitalizações - Custo por Ciclo	73
Tabela 23. Manutenção do Sistema Renal - Custo por Ciclo	75
Tabela 24. Eventos Adversos - Custo por Evento	75
Tabela 25. Premissas e/ou aproximações assumidas	77
Tabela 26. Razão de custo-efetividade incremental de empagliflozina versus sacubitril/valsartana para pacientes classificados como NYHA II	78
Tabela 27. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário	82
Tabela 28. População elegível ao tratamento com empagliflozina	82
Tabela 29. Custos dos tratamentos avaliados	83
Tabela 30. Taxa de difusão das tecnologias - Cenário base	84
Tabela 31. Taxa de difusão das tecnologias - Cenário proposto	84
Tabela 32. Impacto Orçamentário Ano a Ano - Estimativa epidemiológica	84
Tabela 33. Incidência de IC com fração de ejeção reduzida, NYHA II na população atendida pelo SUS	85
Tabela 34. População Elegível para Tratamento Quinquênio 2022 – 2026	85
Tabela 35. Impacto Orçamentário Ano a Ano - Estimativa do DATASUS.	86
Tabela 36. Impacto Orçamentário Ano a Ano - População com DRC	87
Tabela 37. Cenário proposto de impacto orçamentário – análise de cenário referência	87
Tabela 38. Cenário proposto de impacto orçamentário – análise de cenário referência	87
Tabela 39. Impacto Orçamentário Ano a Ano: Variação de taxa de difusão	88
Tabela 40. Análise de custo por resposta para o desfecho hospitalização evitada	88
Tabela 42. Análise de custo por resposta para o desfecho diálise evitada	89
Tabela 43. Análise de custo por resposta para o desfecho transplante renal evitado	89

Lista de Figuras

Figura 1: Tendências na taxa de mortalidade a) da população (por 100 000 habitantes) e b) hospitalar por insuficiência cardíaca no Brasil de 2008 a 2015. Dados dos registros do DATASUS. Modificado de Fernandes et al. (2019).	16
Figura 2: Valor médio gasto e tempo médio de permanência por cada internação devido à IC. Fonte: SIG/SUS	17
Figura 3: Gasto total com despesas hospitalares e ambulatoriais (em milhões de R\$) e total de gastos médio dos estados com autorizações de internação hospitalar (AIH) (em milhares R\$) entre 2016 e 2020. Fonte: SIH/SUS	18
Figura 4: Algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para a ICFeR. Extraído de Marcondes-Braga et al. 2021.	20
Figura 5: Fluxograma de tratamento farmacológico da IC com fração de ejeção reduzida do SUS	22
Figura 6: Fluxograma de seleção dos estudos (PRISMA)	30
Figura 7: Desfechos clínicos em pacientes com ICFeR estratificados por categorias TFGe no início do estudo.	46
Figura 8: TFGe ao longo do tempo pela presença ou ausência de DRC na linha de base.	47
Figura 9: Efeitos do tratamento no volume extracelular estimado, volume de plasma estimado e a TFG medida.	48
Figura 10: TFGe durante o período do estudo (dados agrupados de ICFeR e ICFeP).	50
Figura 11: TFGe durante o período do estudo (dados agrupados de ICFeR e ICFeP) divididos por subgrupo com presença ou não de DM2 na linha de base.	50
Figura 12. Estrutura do modelo de custo-efetividade	60
Figura 13. Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMT - Empagliflozina - EMPEROR-Reduced	64
Figura 14. Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMT - Placebo - EMPEROR-Reduced	65
Figura 15. Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMC - Empagliflozina - EMPEROR-Reduced	67
Figura 16. Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMC - Placebo - EMPEROR-Reduced	67
Figura 17. RCEI de empagliflozina versus sacubitril/valsartana	79
Figura 18. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade - empagliflozina versus sacubitril/valsartana	79
Figura 19. Análise de Sensibilidade Determinística - empagliflozina versus sacubitril/valsartana	80
Figura 26. Modelo de Impacto Orçamentário	83

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: A empagliflozina é eficaz e segura em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFEr) e comorbidades?

População-alvo: Pacientes com ICFEr e classe funcional NYHA II, independente de comorbidades.

Tecnologia: Empagliflozina (JARDIANCE®)

Comparador: Todos os medicamentos demonstrados na literatura relacionados aos estudos com Empagliflozina disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).

Delineamento dos estudos elegíveis: Na revisão sistemática da literatura (RSL) foram incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados em que a amostra (população de pacientes) foi de portadora de ICFEr com comorbidades, sinais e sintomas típicos (como por exemplo, doença renal crônica, diabetes, remodelamento ventricular, derrame pleural, cansaço, etc.) de todas as faixas etárias, cuja população predominante era classificada como NYHA II. Os estudos elegíveis eram publicações completas em inglês, português e espanhol que apresentavam evidências referentes aos seguintes desfechos: número de hospitalizações, mortalidade, eventos adversos e qualidade de vida. Foram incluídos todos os estudos referentes ao assunto desde a primeira publicação até o dia 16 de abril de 2021.

Processo de busca e análise de evidências científicas: a RSL foi conduzida nas bases de dados MEDLINE (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed), LILACS, *Cochrane Library*, *Virtual Health Library* e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). Os dados foram apresentados de forma descritiva e em tabelas, com avaliação individual dos resultados de cada estudo. O delineamento do estudo foi avaliado criticamente segundo critérios descritos em formulários recomendados pelo Ministério da Saúde, segundo a Diretriz de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. A avaliação de risco de viés foi realizada através das ferramentas *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) e *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: As evidências sobre a eficácia e a segurança de 10mg uma vez ao dia de empagliflozina estão baseadas nos dados dos estudos *EMPEROR-Reduced*, *EMPA-RESPONSE-AHF*, *EMPIRE-HF*, *EMPIRE HF Renal*, *EMPERIAL* e *EMPATROPISM*. Os achados se aplicam a uma população com idade acima de 50 anos, com ICFEr NYHA I-IV,

fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou inferior, crônica ou aguda com comorbidades cardiovasculares, metabólicas e/ou renais (diabetes mellitus tipo 2 - DM2, fibrilação atrial, hipertensão, doença renal crônica - DRC, doença isquêmica do coração, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral - AVC, doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC e câncer). Em geral, o uso de empagliflozina apresentou evidências da eficácia e segurança clínica em relação aos números de hospitalizações por IC, mortalidade, eventos adversos e qualidade de vida (mesmo após 3 meses e 8 meses do uso da medicação). Esses mesmos benefícios foram observados em pacientes sem sobrecarga de volume (SV), com ou sem DRC, pré-diabéticos e com ou sem DM2. Especificamente, o subgrupo de pacientes com DRC também se beneficiou do uso de empagliflozina, demonstrando resultados positivos em relação ao número de hospitalizações por IC e morte por causas cardiovasculares. Além disso, 12 semanas de tratamento com empagliflozina, favoreceu a TFG_e e medida (principalmente após 4 semanas de uso), volume extracelular estimado e volume de plasma estimado. Análises secundárias do estudo *EMPEROR-Reduced* (subgrupo de pacientes em uso de Antagonista do receptor de angiotensina – inibidor da neprilisina - ARNi ao início do estudo e *Matching-Adjusted Indirect Comparisons* - MAIC) demonstraram que o uso de ARNi durante o tratamento com empagliflozina não apresenta efeitos diferenciados e não interfere no efeito de empagliflozina. A análise de MAIC sugere que empagliflozina e sacubitril/valsartana apresentam efeitos semelhantes sobre os desfechos de interesse (tempo até o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC, tempo para primeira hospitalização por IC, tempo para morte por doenças cardiovasculares, tempo para morte por todas as causas e mudança na pontuação de KCCQ [qualidade de vida] em relação ao início do estudo), apoiando a suposição de que os efeitos do tratamento em cada ensaio são homogêneos entre as variáveis.

Qualidade da evidência: Através da ferramenta *Risk of Bias for randomized trials* versão 1.0 (RoB 1.0) foi possível identificar que alguns estudos incluídos apresentam algumas limitações metodológicas que os classificaram nos domínios “ocultação de alocação”, “cegamento da avaliação de resultados” e “dados de resultados incompletos” com risco de viés incerto ou alto risco de viés. Essa classificação deve-se à ausência de descrição do método de alocação, descrição de desistências e detalhes sobre o número de pacientes incluídos na análise e informação relatada sobre o avaliador de resultados. Contudo, a partir da avaliação pela ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) pode-se concluir que os ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluídos nessa revisão

sistemática da literatura (RSL) apresentam certeza dos achados de alto a moderado, o que significa que o verdadeiro efeito está provavelmente próximo ou é semelhante ao efeito estimado.

Avaliação Econômica: No que tange os resultados da avaliação econômica, no caso base, foi observado um ganho de QALY superior ao sacubitril/valsartana, além do benefício em ganho de QALY, apresentou economia de recursos, sendo, portanto, empagliflozina dominante. O modelo econômico representa a evolução clínica dos pacientes e após análises de sensibilidades, este se mostrou robusto.

A análise de custo por resposta apresentou potencial economia expressiva em redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e diálises e transplantes renais com o uso no horizonte de tempo de vida toda com empagliflozina.

Impacto orçamentário: Na análise de impacto orçamentário foi avaliada a incorporação de empagliflozina no SUS para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida classificados como NYHA II. No cenário base proposto pode-se observar uma potencial economia de R\$ 900 mil no primeiro ano a R\$ 12 milhões no quinto quando foi considerado que parte da população elegível ainda estaria em uso de tratamento padrão isolado, uma vez que sacubitril/valsartana foi recentemente incorporado. Quando se considerou que toda população elegível estava em uso de sacubitril/valsartana, há potencial economia de 20 milhões no primeiro ano a 69 milhões no quinto ano ao Sistema Único de Saúde brasileiro.

Discussão: A evidência principal para o uso de empagliflozina advém do ensaio clínico *EMPEROR-Reduced*, que mostrou redução do desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, desacelerou o declínio da função renal, sendo bem tolerado e seguro. O estudo de custo-efetividade mostrou que a comparação com sacubitril/valsartana, além do benefício em ganho de QALY, apresentou economia de recursos, sendo, portanto, empagliflozina dominante. Ainda, a análise de custo por resposta apresentou potencial economia expressiva em redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca, diálises e transplantes renais com o uso no horizonte de tempo de vida toda com empagliflozina.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA AVALIADA

Tipo: Medicamento

Tecnologia: Empagliflozina

Nome comercial: Jardiance®

Apresentação: Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg. Embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

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 do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com metformina, tiazolidinedionas, metformina mais sulfonilureia, ou insulina com ou sem metformina com ou sem sulfonilureia.

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida para reduzir o risco de mortalidade por todas as causas por reduzir a morte cardiovascular e morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Pacientes adultos com insuficiência cardíaca (Associação de cardiologia de Nova Iorque - NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida (ICFEr), com ou sem diabetes mellitus tipo 2 para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca e retardar a perda da função renal.

Indicação proposta: Tratamento adjuvante (incluindo diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina e neprilisina, betabloqueadores, e antagonistas dos receptores mineralocorticóides) de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) com classe funcional NYHA II, para reduzir o risco de morte cardiovascular ou hospitalizações por insuficiência cardíaca e retardar a perda da função renal.

Posologia e forma de administração: O comprimido deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimentos. A dose recomendada para o tratamento da insuficiência cardíaca é de 10 mg uma vez ao dia.

Patente: Processo PI0508830-5 válida até 11/03/2025.

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).¹⁴
- Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): monilíase 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.

1. Introdução do Parecer técnico científico

1.1 Visão geral da doença

A IC é uma síndrome clínica caracterizada por dispneia e/ou limitação ao esforço devido ao comprometimento do enchimento ventricular e/ou ejeção de sangue. Os pacientes com IC crônica tem sido tradicionalmente categorizados em 3 tipos, de acordo com a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo²:

- IC com FE preservada (ICFEp): pacientes com FE $\geq$ 50%;
- IC com FE intermediária (ICFEi): pacientes com FE entre 40% - 49%;
- IC com FE reduzida (ICFER): pacientes com FE $<$ 40%.

A ICFeR é responsável por aproximadamente metade dos casos de IC em todo o mundo, sendo um dos principais problemas de saúde pública global com expressiva morbidade e mortalidade¹⁷. As estratégias de manejo clínico da doença incluem mudança no estilo de vida, uso de terapias farmacológicas e dispositivos implantáveis para regular a função cardíaca. Apesar dos diversos tratamentos disponíveis, o cenário para tratamento da ICFeR permanece desafiador, principalmente em relação ao controle e não progressão da doença. Por isso, o desenvolvimento de novas terapias é imperativo com intuito de proporcionar melhor prognóstico para os pacientes, assim como melhora na qualidade de vida, redução de hospitalização e da mortalidade¹⁸.

1.2 Etiologia e fatores de risco

A ICFeR é causada por uma lesão que acomete o coração e leva à redução da contração ventricular. O comprometimento pode ser de origem cardiovascular ou pode envolver outros sistemas do organismo, originando anormalidades cardiovasculares secundárias. A doença arterial coronariana como o infarto agudo do miocárdio é responsável por aproximadamente dois terços dos casos de ICFeR; outras etiologias cardiovasculares incluem cardiomiopatias, miocardite, doenças valvulares e infecções cardíacas¹⁹. As causas secundárias de ICFeR incluem etiologias endocrinológicas (como distúrbios da tireóide), doenças sistêmicas (como lúpus eritematoso sistêmico), alta ingestão de álcool e outras drogas ilícitas, e quimioterapia para o tratamento do câncer¹⁷.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da IC são doença arterial coronariana, diabetes e envelhecimento, seguidos por hipertensão arterial, tabagismo, sexo masculino, sobrepeso e sedentarismo^{20,21}. Os fatores de risco para ICFeR podem ser comuns aos da ICFeP, como hipertensão, diabetes mellitus, obesidade e tabagismo. Entretanto, pacientes com ICFeR tendem a ter mais de 50 anos, com histórico de hipertensão arterial e com maior probabilidade de ter fibrilação atrial²². Outros preditores mais fortemente associados com ICFeR do que com ICFeP foram sexo masculino, hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio de ramo anterior, infarto do miocárdio e tabagismo⁷.

Apesar da prevalência de tabagismo ter diminuído drasticamente nos últimos 20 anos no Brasil, a alta prevalência na população brasileira de outros fatores de risco para a IC como hipertensão arterial, excesso de peso e inatividade física⁶, além do aumento global da prevalência de diabetes e doença aterosclerótica⁷, reforçam a importância epidemiológica desta condição.

1.3 Fisiopatologia

A IC é desencadeada por uma alteração no coração, que pode ser provocada pelo infarto agudo do miocárdio. A relação entre a alteração inicial e o desenvolvimento e progressão para a ICFeR é extremamente complexa. De forma simplificada, pode-se dizer que como resposta a essa alteração, uma cascata de eventos é ativada por mecanismos neuro-humorais com a finalidade de compensar a redução do débito cardíaco que, ao longo do tempo, evolui com uma adaptação prejudicial, passando a sobrecarregar o sistema cardiovascular em vários aspectos funcionais²³. Essas adaptações levam à remodelação patológica do ventrículo com dilatação e comprometimento da contratilidade. Em pacientes não tratados, ocorre uma piora progressiva dessas mudanças causando dilatação do ventrículo esquerdo e diminuição da FE do ventrículo esquerdo (FEVE)²⁴.

Dois principais mecanismos têm sido propostos para explicar essa progressão¹⁹. O primeiro é a ocorrência de outros eventos que também levam à morte dos miócitos (por exemplo, infarto do miocárdio recorrente). O segundo são as respostas sistêmicas induzidas pelo declínio da função sistólica, particularmente a ativação neuro-humoral. Os dois principais sistemas neuro-humorais ativados na IC são o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. Além de causar mais lesão miocárdica, essas respostas sistêmicas têm efeitos prejudiciais sobre os vasos sanguíneos, rins, músculos, medula óssea, pulmões e fígado, e

criam um 'ciclo vicioso' fisiopatológico, responsável por muitas das características clínicas da IC, incluindo instabilidade miocárdica. A interrupção desses dois processos-chave é a base de grande parte do tratamento eficaz da IC²⁵.

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico de IC pode ser desafiador em seus estágios iniciais, nos quais os sinais e os sintomas podem ser inespecíficos e se sobrepor aos de outras condições, como doença pulmonar, obesidade, hipotireoidismo e anemia¹⁹.

A avaliação da história médica do paciente e o exame físico são a base do diagnóstico, que pode ser complementado pelo uso de biomarcadores, imagens e registros fisiológicos do coração para determinar a etiologia de IC, a presença de congestão e/ou hipoperfusão, e fatores prognósticos¹⁷. Para confirmação do diagnóstico de ICFe geralmente é utilizada a ecocardiografia transtorácica para determinar a presença de disfunção sistólica e/ou diastólica². Este recurso também é útil para determinar a função valvular, a presença de hipertrofia ventricular esquerda e o grau de hipertensão pulmonar, entre outros parâmetros que podem ajudar a orientar o manejo clínico. O diagnóstico e início do tratamento precoces são cruciais para a qualidade de vida do paciente²⁶.

Um importante instrumento para avaliar clinicamente o paciente com IC e auxiliar no manejo terapêutico é a classificação funcional proposta pela *New York Heart Association* (NYHA)²⁷. A NYHA é usada para descrever e classificar a gravidade dos sintomas e se baseia no grau de tolerância ao exercício, com variação desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas mesmo em repouso (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação funcional da *New York Heart Association*²⁷.

Classe	Definição	Sintomas
I	Ausência de sintomas durante as atividades cotidianas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém, confortável no repouso	Moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Graves

Fonte: Adaptado da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda²⁸

1.5 Dados epidemiológicos

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo¹. Globalmente, estima-se que cerca de 63 milhões de pessoas tenham IC, e que aproximadamente 50% dos casos sejam de ICFe². Em países desenvolvidos da Europa, América do Norte e Ásia, a prevalência de IC na população geral varia entre 0,4–3%, e estima-se um aumento de 50% neste número nos próximos 20 anos²⁹. A alta prevalência se deve provavelmente ao envelhecimento da população (a prevalência em indivíduos com mais de 60 anos pode chegar a 30%)³⁰, à maior taxa de sobrevivência por infarto do miocárdio e outras doenças cardiovasculares e ao aumento da prevalência de fatores de risco associados, como diabetes e obesidade².

De acordo com o relatório Estatística Cardiovascular - 2020⁵, que utilizou dados do repositório Carga de Doença Global 2017, as estimativas de prevalência de IC no Brasil, em números absolutos, subiram de 0,67 milhão em 1990 para quase 1,7 milhão em 2017, principalmente devido ao crescimento e envelhecimento da população. Dados do mesmo relatório indicam que entre 1990 e 2017, as taxas de incidência aumentaram 10 vezes no grupo de 15-49 anos em comparação ao grupo de 50-69 anos, e 6 vezes do último grupo ao de 70+ anos, tendo esses aumentos sido similares para mulheres e homens. De 1990 a 2017, a prevalência aumentou no grupo de 15-49 anos, enquanto diminuiu nos demais.

Outros dados de prevalência de IC no Brasil provém de coortes e estudos observacionais. No estudo DIGITALIS, realizado na cidade de Niterói, foi identificada uma prevalência de 9,3% de IC em pacientes do programa médico de família (59 indivíduos entre 633 voluntários), sendo que 35,8% desses pacientes receberam o diagnóstico de ICFe³¹.

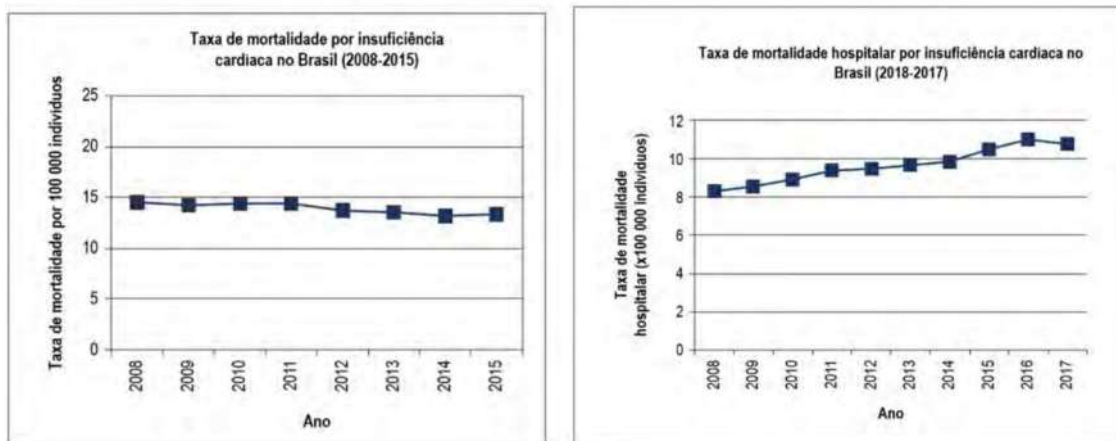


Figura 1: Tendências na taxa de mortalidade a) da população (por 100 000 habitantes) e b) hospitalar por insuficiência cardíaca no Brasil de 2008 a 2015. Dados dos registros do DATASUS. Modificado de Fernandes et al. (2019).

1.6 Impacto da doença

A IC é um importante problema de saúde pública, com alto risco de mortalidade. Estimativas europeias indicam que 6,4-24,0% dos pacientes morrem dentro de 1 ano do diagnóstico, e 47,4-62,6% morrem dentro de 5 anos³². A IC também tem um impacto importante na estimativa de anos vividos com incapacidade, especialmente em indivíduos idosos, mas com notável aumento em brasileiros na faixa etária entre 15-49 anos⁵. Estes pacientes podem apresentar limitações em suas rotinas, sofrendo prejuízo na interação social, com perda progressiva da autonomia física³³. Algumas das variáveis que já se mostraram associadas com pior qualidade de vida nos pacientes brasileiros com ICFe são classe funcional avançada relacionada a dispneia (*New York Heart Association* III e IV), internação hospitalar prévia e sintomas de ansiedade⁸.

O impacto da IC nos sistemas de saúde é particularmente preocupante em economias de baixa e média renda, como na América do Sul, onde a prevalência de IC está aumentando rapidamente com uma carga crescente de comorbidades, como hipertensão e diabetes mellitus³⁴. Em uma perspectiva de carga global da doença, as terapias farmacológicas de manutenção em longo prazo e as despesas hospitalares clínicas são provavelmente responsáveis pelo maior impacto econômico da IC³⁵.

No Brasil, as doenças cardiovasculares também são a principal causa de morte na população em geral³. Resultados da publicação mais recente localizada com dados do DATASUS de 2015

indicam que a IC também figura entre as principais causas de internações hospitalares em idosos, atrás apenas de pneumonia³⁶. O estudo do 1º Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (BREATHE, do inglês *Brazilian Registry of Acute Heart Failure*)³⁷ – realizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) – reuniu dados de 1.263 pacientes com IC descompensada de 51 hospitais públicos e privados entre 2011 e 2012. Hipertensão arterial (70,8%), dislipidemia (36,7%) e diabetes (34%) foram as comorbidades mais frequentemente observadas. A mortalidade intra-hospitalar por IC afetou 12,6% do total dos pacientes incluídos e os indicadores de qualidade assistencial baseados nas recomendações de alta hospitalar foram alcançados em menos de 65% dos pacientes.

As hospitalizações são a principal consequência da IC descompensada, resultando em pior prognóstico e elevação dos custos aos sistemas de saúde. A figura 4 mostra, em dias, o tempo médio de permanência por internação de pacientes com IC (em laranja) e o gasto médio por internação (em azul) entre 2016 e 2020 no Brasil, de acordo com o DATASUS.

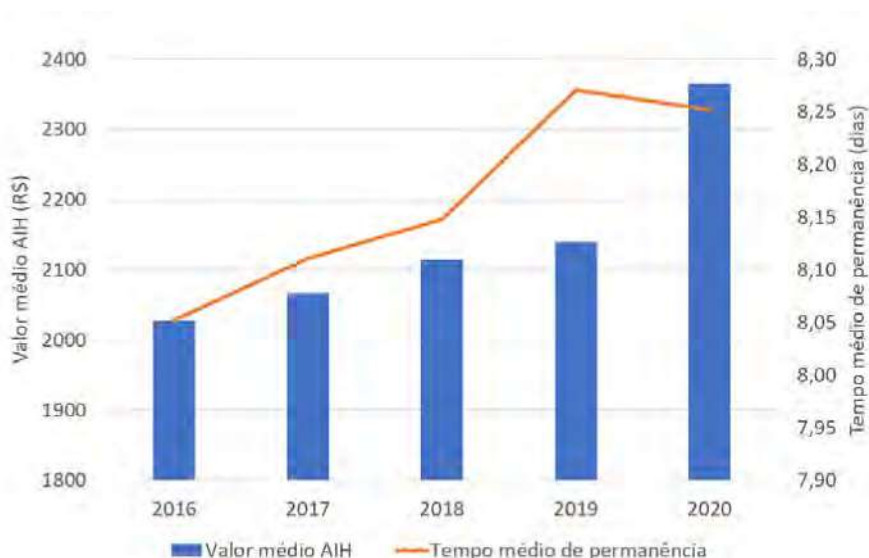


Figura 2: Valor médio gasto e tempo médio de permanência por cada internação devido à IC.
Fonte: SIG/SUS

No Brasil, um estudo de análise de tendência de 10 anos (2008-2015) do DATA-SUS mostrou que a IC foi a principal causa de internações entre as doenças cardiovasculares, e responsável por 2,25% de todas as internações no país⁴.

O tratamento da IC traz um alto ônus financeiro para o SUS, sendo responsável pela maioria dos custos relacionados às hospitalizações clínicas por doenças cardiovasculares⁵. Em estudo

utilizando dados do DATASUS sobre admissões por IC no período entre 2007-2016, Nicolao et al.³⁸ mostraram que o custo médio por paciente das hospitalizações aumentou 97% no período.

A figura 3 mostra os gastos do SUS com internações relacionadas à IC (CID-10: I50 - Insuficiência cardíaca) entre 2016 e 2020 de todos os estados brasileiros mais o Distrito Federal. O aumento dos gastos totais ambulatoriais (em cinza) e hospitalares (em azul) só foi interrompido em 2020, provavelmente devido à disrupção dos serviços de saúde provocada pela pandemia de COVID-19. O valor total médio das autorizações de internação hospitalar (AIH, em laranja) apresentou um aumento de 7% no período, em valores nominais. O número de AIHs aprovadas por ano está descrito na tabela 2.

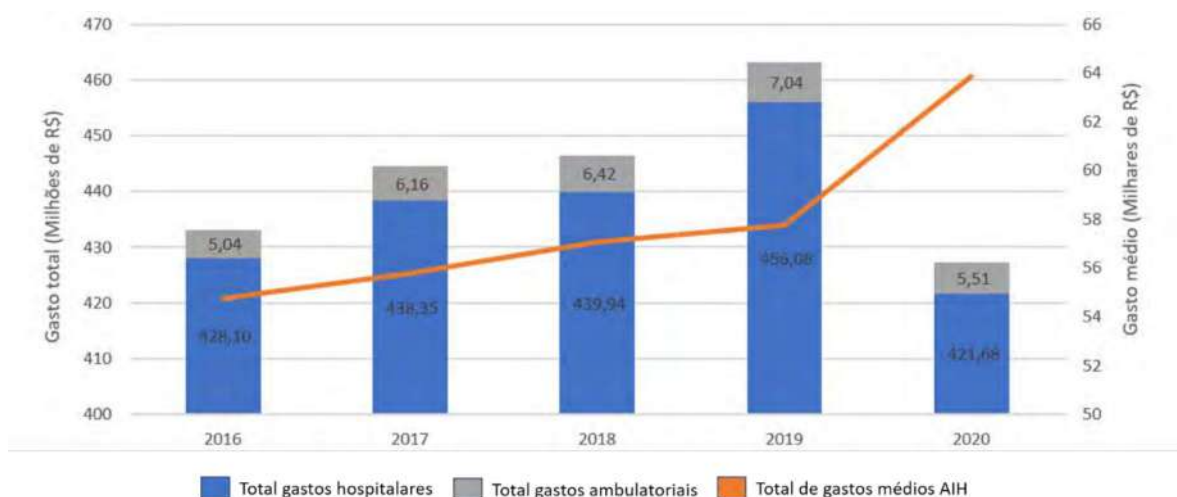


Figura 3: Gasto total com despesas hospitalares e ambulatoriais (em milhões de R\$) e total de gastos médio dos estados com autorizações de internação hospitalar (AIH) (em milhares R\$) entre 2016 e 2020. Fonte: SIH/SUS

Tabela 2: Número de AIHs entre 2016-2020.

Ano	Número de AIHs
2016	214.292
2017	208.634
2018	200.750
2019	199.734
2020	167.087

Diversos fatores contribuem significativamente para piores desfechos clínicos e taxas mais altas de mortalidade por todas as causas em pacientes com IC também, entre eles a DRC¹⁴. De acordo com estudos de meta-análise, a DRC está presente em aproximadamente 45-64% dos pacientes com IC¹² e é considerada um importante fator prognóstico, tanto em pacientes ambulatoriais quanto em pacientes hospitalizados¹³. No Brasil, os resultados de um estudo prospectivo com 209 pacientes com IC crônica estável revelam uma associação expressiva entre DRC e eventos cardíacos (i.e. hospitalizações, visitas a emergências e óbitos por causas cardíacas)¹⁵. Desta forma, a DRC contribui significativamente para o aumento da carga da IC tanto para o indivíduo como para os sistemas de saúde.

1.7 Abordagem terapêutica

Os objetivos do tratamento de pacientes com IC são focados principalmente na melhora dos sintomas e da qualidade de vida, e na redução das hospitalizações e da mortalidade. O tratamento é geralmente multidisciplinar, e pode incluir terapia farmacológica, controle dos fatores de risco que contribuem para o agravamento da IC e piora das comorbidades, mudanças no estilo de vida, implantação de dispositivos, reabilitação cardíaca, transplante cardíaco e, em última análise, cuidados paliativos²⁶. A escolha da abordagem terapêutica é definida de acordo com o estágio da doença e gravidade dos sintomas²⁸.

1.8 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais

A questão fundamental do tratamento baseado em evidências científicas para a ICFe envolve a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático e aumento de vias favoráveis com inibição da neprilisina, uma endopeptidase neutra que degrada vários peptídeos envolvidos na regulação da homeostase e metabolismo cardiovascular e renal².

De acordo com as diretrizes de tratamento da Sociedade Européia de Cardiologia¹⁹ e do Colégio Americano de Cardiologia²⁶, três antagonistas neuro-humorais - um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) [ou bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) ou inibidor de neprilisina e do receptor da angiotensina (ARNI) inibindo simultaneamente a neprilisina (endopeptidase neutra; NEP)] um inibidor do co-transportador tipo 2 de sódio-glicose (iSGLT2)], um beta-bloqueador (BB) e um antagonista mineralocorticóide - são

fundamentalmente importantes na modificação do curso da IC sistólica e devem ser considerados em pacientes com ICFeR. Eles são comumente usados em conjunto com um diurético de alça administrado para aliviar os sintomas e sinais de congestão.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde³⁹ corrobora a importância da terapia tripla com IECA/BRA, BB e antagonista mineralocorticoide na abordagem inicial, além das diversas terapias adicionais disponíveis, que podem desempenhar papel relevante no manejo, quando os pacientes permanecem sintomáticos e com disfunção ventricular grave. A diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e do DEIC (Departamento de Insuficiência Cardíaca) preconizam o uso de uma terapia quádrupla com IECA ou BRA ou sacubitril associado a valsartana, BB, antagonista mineralocorticoide e iSGLT2⁴⁰. O algoritmo de tratamento sugerido pela diretriz brasileira da SBC atualizado em 2021 é representado na figura 2.

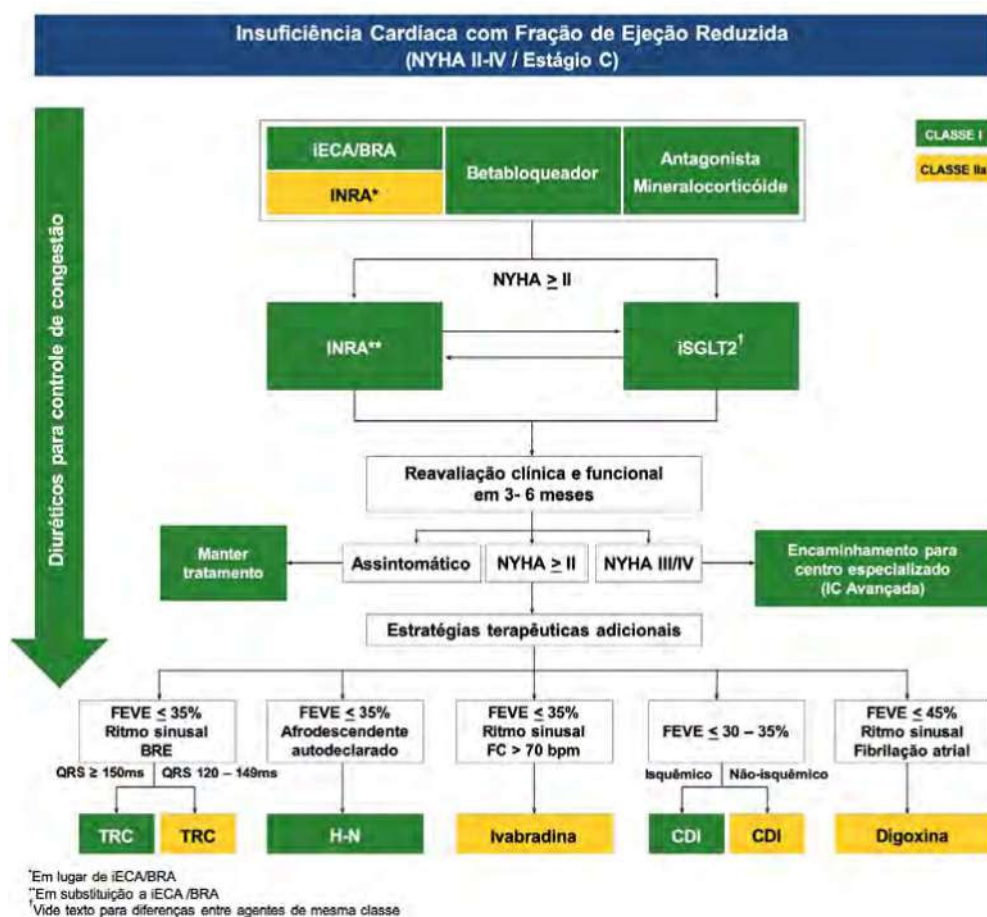


Figura 4: Algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para a ICFeR. Extraído de Marcondes-Braga et al. 2021.

BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; CDI: cardiodesfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; H-N: combinação de hidralazina e nitrato; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2; NYHA: *New York Heart Association*; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

1.9 Tratamento atualmente oferecido pelo SUS

De acordo com as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida do Ministério da Saúde ³⁹, publicadas na Portaria Conjunta nº 17, de 18 de novembro de 2020, anteriormente a publicação da nova diretriz para o tratamento da IC preconizada pela SBC/DEIC, o SUS disponibiliza, por meio da estratégia de atenção primária à saúde, medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II), antagonistas da aldosterona. Adicionalmente, o SUS também disponibiliza medidas não medicamentosas, relacionadas a dieta e prática de atividade física.

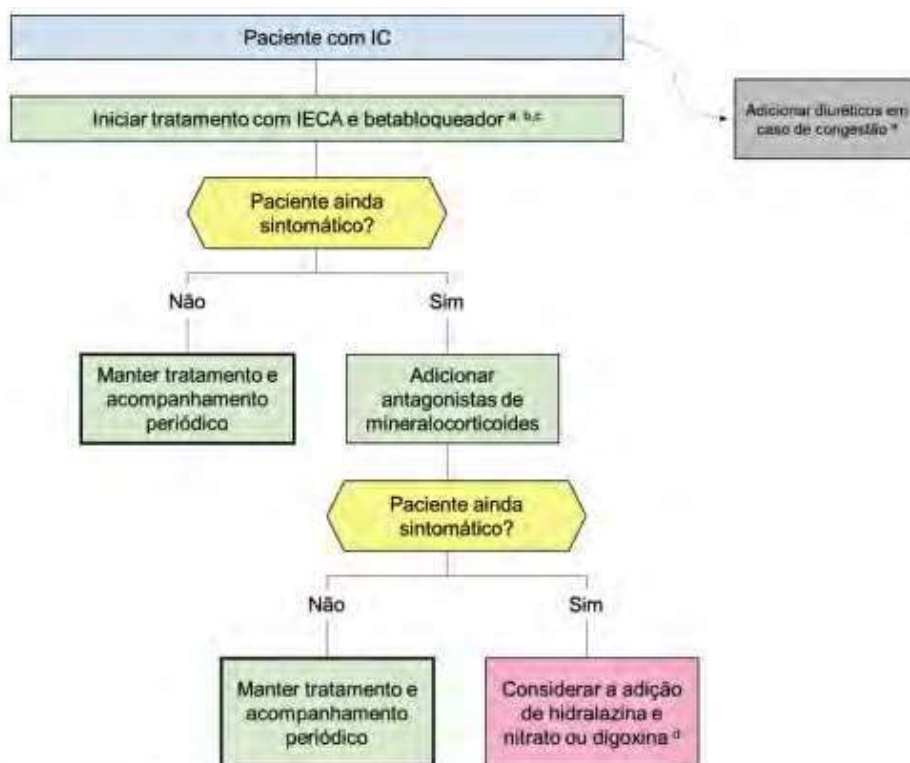
De acordo com esta normativa, a cobertura de insumos e ações em saúde do SUS relacionadas ao tratamento medicamentoso da IC deve contemplar pelo menos um dos medicamentos da classe de IECA, antagonista do receptor da angiotensina (ARA II), betabloqueadores (succinato de metoprolol ou carvedilol), sacubitril/valsartana, antagonista da aldosterona, diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, isossorbida, hidralazina e digoxina.

As respectivas alternativas presentes na relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) são:

- IECA: captopril, maleato de enalapril;
- ARA II: losartana potássica;
- Betabloqueadores: carvedilol, succinato de metoprolol;
- Antagonista da aldosterona: espironolactona;
- Vasodilatadores: hidralazina, dinitrato de isossorbida, mononitrato de isossorbida
- Digitálico: digoxina
- Inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina: sacubitril/valsartana

A recomendação para o tratamento não medicamentoso trata sobre a consideração de estratégias para promover o cuidado coordenado e multidisciplinar e o telemonitoramento. Em nível populacional, podem ser ofertados programas para promoção de autocuidado, redução de peso e exercício físico, como os Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF), e o

monitoramento guiado por contato telefônico. Apesar de desejável, a implementação é opcional, devendo ser levados em consideração para o processo decisório fatores como custos e prioridades de saúde pública.



IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina.

a. IECA deve ser iniciado em doses baixas, gradualmente aumentadas até a dose máxima tolerada.

b. Em pacientes intolerantes a IECA, utilizar ARA II (antagonistas dos receptores de angiotensina II).

c. Betabloqueadores devem ser iniciados em pacientes compensados (não congestos), em dose baixa; a dose deve ser gradualmente aumentada até a dose máxima tolerada.

d. Hidralazina e nitratos são indicados principalmente para hipertensos, negros e pacientes não tolerantes a IECA ou ARA II.

e. Os diuréticos de alça são preferencialmente recomendados, por produzirem diurese mais intensa. Em pacientes com congestão resistente, a sua combinação pode ser utilizada, pois tem efeitos sinérgicos.

Figura 5. Fluxograma de tratamento o farmacológico da IC com fração de ejeção reduzida do SUS

1.10 Necessidades médicas não atendidas

Embora os tratamentos estabelecidos para ICFe estejam associados à redução da mortalidade e que este efeito é dependente da dose terapêutica otimizada dos fármacos disponíveis, é importante salientar que esses pacientes continuam a ter um prognóstico ruim. As taxas de hospitalização e re-hospitalização destes pacientes são extremamente altas, com quase um quinto dos pacientes sendo readmitidos dentro de 30 dias do evento inicial, e dois terços

22

readmitidos dentro de 1 ano, contribuindo para que as hospitalizações sejam os principais geradores de custos na IC^{32,41}.

Uma grande lacuna no tratamento atual da IC é o manejo de comorbidades, como doença cardiovascular, DM 2 e DRC. Vários estudos têm mostrado que pacientes com IC e DRC recebem com menos frequência os tratamentos recomendados pelas diretrizes, em parte devido à falta de evidências de ensaios clínicos e preocupações em relação à toxicidade do medicamento¹⁶. A maioria dos pacientes com IC apresenta comorbidades⁹ que são consideradas determinantes para que muitos pacientes não consigam se adaptar a dose terapêutica otimizada do tratamento padrão para IC¹⁰. As comorbidades também são conhecidas por levar a resultados significativamente piores do tratamento medicamentoso da IC¹¹.

O uso da digoxina não demonstrou um benefício de mortalidade em pacientes com ICFeR. Além disso, muitos efeitos adversos da digoxina são geralmente dependentes da dose e são muito menos prováveis quando o medicamento seja usado na faixa de dosagem recomendada. No entanto, menos comumente, a toxicidade cardíaca, incluindo bloqueio cardíaco, pode ser observada na faixa terapêutica, especialmente se os pacientes apresentarem hipocalemia, hipomagnesemia ou hipotireoidismo^{42,43}.

Um outro desafio crítico no tratamento de ICFeR refere-se à grande proporção de pacientes que não recebem doses de tratamento com base nas recomendações orientadas por diretrizes científicas⁴⁴. No Brasil, dados do estudo BREATHE³⁷ mostram a baixa taxa de prescrição de medicamentos para IC baseados em evidências no ambiente intra-hospitalar. Um estudo europeu prospectivo mostrou que de 2.100 pacientes com ICFeR, apenas 22% foram titulados com sucesso ao longo de um período de 3 meses para a dose recomendada de inibidores da ECA/ARAs, e apenas 12% para a dose recomendada de β -bloqueadores⁴⁵. O mesmo estudo mostrou que os pacientes com ICFeR tratados com menos de 50% da dose recomendada de inibidores da ECA/ARAs e β -bloqueadores tiveram um risco maior de morte e/ou hospitalização por IC do que aqueles que atingiram a dose máxima. Os autores do estudo acreditam que o fracasso para atingir a dosagem recomendada seja parcialmente atribuível aos eventos adversos das terapias atuais (por exemplo, hipotensão, piora da função renal e hipercalemia) e ao período de tempo necessário para aumentar a dose máxima, com pacientes menos propensos a aderir a processos de tratamento longos sem se beneficiar de melhorias clínicas imediatas.

Desta forma, há uma necessidade não atendida de terapias modificadoras da doença que tenham um impacto imediato no bem-estar do paciente, sem efeitos colaterais limitantes em relação ao mecanismo de ação, de fácil administração e que não necessitem de titulação de dose.

2. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA (RSL)

2.1 Objetivo da RSL

Esta RSL apresentou os seguintes objetivos:

- Identificar as principais evidências relacionadas à eficácia, à efetividade e à segurança de empagliflozina em pacientes com Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) como base clínica para submissão à CONITEC;
- Posicionar o medicamento em um diferencial de eficácia para pacientes com ICFEr com comorbidades e sintomas típicos.

2.2 Estratégia de busca

Definindo a pergunta a ser respondida

O acrônimo PICO-S (*Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design*) indicado na **Tabela 3** descreveu a pergunta de estudo e estratégia que foi utilizada na identificação das evidências relevantes para os objetivos do estudo (1,2).

Tabela 3: Estratégia PICO para RSL sobre empagliflozina em pacientes com ICFEr.

P	Pacientes com ICFEr classe funcional NYHA II
I	Empagliflozina
C	Medicamentos disponíveis no SUS*
O	Eficácia, efetividade e segurança do medicamento em pacientes com ICFEr (com comorbidades e sintomas típicos da doença)
Desenho do estudo	Ensaios clínicos randomizados e controlados; estudos observacionais, se necessário.

ICFEr: Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida; ARNi: receptor da angiotensina – inibidor da neprilisina.

*os pacientes podem receber tratamentos adequados que incluem diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina associados ou não a neprilisina, betabloqueadores, e antagonistas dos receptores mineralocorticoides

Pergunta da pesquisa: A empagliflozina é eficaz e segura em pacientes com ICFEr e comorbidades?

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

- Estudos clínicos randomizados e controlados;

- Estudos observacionais, caso demonstrem o desfecho de interesse;
- Revisões sistemáticas com Metanálises;
- Estudos em que a amostra (população de pacientes) foi de portadora de ICFEr com comorbidades e sintomas típicos, como por exemplo, doença renal crônica, remodelamento ventricular, derrame pleural, cansaço, etc.;
- Estudos que incluíssem pacientes com ICFEr e classe funcional NYHA II;
- Populações de todas as faixas etárias;
- Estudos que avaliaram a eficácia, efetividade e segurança da empagliflozina;
- Publicações completas em inglês, português e espanhol;
- Todos os estudos referentes ao assunto desde a primeira publicação até o dia 16 de abril de 2021.

Critérios de exclusão:

- Estudos com empagliflozina em pacientes apenas com diabetes mellitus e outras doenças não relacionadas a ICFEr;
- Estudos que demonstraram desfechos não relacionados a empagliflozina;
- Revisões da literatura, estudos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, resumos de congressos e/ou conferências.

Bases de dados utilizadas

Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- MEDLINE: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed;
- LILACS: Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe;
- CENTRAL: Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados;
- *Virtual Health Library* - Bireme - BVS;
- SciELO (*Scientific Electronic Library Online*).

Termos de busca propostos

A **Tabela 4** descreve as estratégias e termos de busca utilizados na busca nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados.

Tabela 4: Estratégia de busca - valor clínico (eficácia, efetividade e segurança) de empagliflozina no tratamento de pacientes com ICFeR.

#1	Intervenção de interesse	((empagliflozin[Title/Abstract]) OR (empagliflozin[Supplementary Concept]) OR (jardiance[Title/Abstract]))	1,637
#2	População de inclusão	((cardiac insufficiency[Title/Abstract]) OR (heart failure[MeSH Terms]) OR (congestive heart failure[MeSH Terms]) OR (chronic cardiac insufficiency[Title/Abstract]) OR (heart failure[Title/Abstract]) OR (reduced ejection fraction[Title/Abstract]) OR (cardiorenal syndrome[Title/Abstract]) OR (cardio-renal syndrome[MeSH Terms]) OR (systolic heart failure[Title/Abstract]) OR (heart failure, systolic[MeSH Terms]) OR (dilated cardiomyopathy[Title/Abstract]) OR (cardiomyopathy, dilated[MeSH Terms]))	235,420
#3	População de exclusão	((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (type 1 diabetes mellitus) OR (type 2 diabetes mellitus) OR (DM))	504,986
#1 AND #2 NOT #3		(((((empagliflozin[Title/Abstract]) OR (empagliflozin[Supplementary Concept]) OR (jardiance[Title/Abstract])) AND (((cardiac insufficiency[Title/Abstract]) OR (heart failure[MeSH Terms]) OR (congestive heart failure[MeSH Terms]) OR (chronic cardiac insufficiency[Title/Abstract]) OR (heart failure[Title/Abstract]) OR (reduced ejection fraction[Title/Abstract]) OR (cardiorenal syndrome[Title/Abstract]) OR (cardio-renal syndrome[MeSH Terms]) OR (systolic heart failure[Title/Abstract]) OR (heart failure, systolic[MeSH Terms]) OR (dilated cardiomyopathy[Title/Abstract]) OR (cardiomyopathy, dilated[MeSH Terms])))) NOT (((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (type 1 diabetes mellitus) OR (type 2 diabetes mellitus) OR (DM))))	169

2.3 Identificação dos estudos

A busca nas bases de dados foi realizada e as duplicidades foram removidas. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada por meio do *software* Rayyan®⁴⁶. As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra (texto integral) com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, a decisão foi por meio de consenso.

2.4 Recuperação e Extração dos Dados

Os artigos que atenderam todos os critérios de inclusão e que não preencheram nenhum dos critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via *website* da revista, base de dados apropriada ou em forma impressa. A descrição dos estudos incluiu os seguintes dados:

- Autor, ano;

- Desenho do estudo;
- Local do estudo;
- Tecnologia avaliada;
- Tamanho da amostra
- Características da população;
- Protocolo de intervenção da tecnologia avaliada - dose e duração do tratamento (empagliflozina);
- Desfecho de interesse;
- Resultados;
- Tamanho do efeito;
- Direção do efeito.

2.5 Síntese das evidências

O fluxograma PRISMA (Figura 6) retratou o fluxo da metodologia e seleção dos artigos. As características dos estudos incluídos e seus resultados foram demonstrados nas tabelas 5 e 6.

2.6 Análise de qualidade de estudo

A avaliação do risco de viés foi realizada por tipo de estudo, utilizando as ferramentas recomendadas pela *Cochrane Collaboration: Effective Practice and Organization of Care* (EPOC) para ensaios clínicos randomizados, sendo elas *Risk of Bias Tools 2.0* (RoB 2.0) e *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

2.7 Resultados da RSL

A busca da RSL deste dossiê contemplou estudos desde a primeira publicação sobre o tema até 16 abril de 2021. Como busca ativa, artigos relevantes de listas de referência dos artigos incluídos, bem como de revisão sistemática e meta-análise, também foram avaliados para elegibilidade. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente e cega por dois autores (RBG e JB), utilizando a plataforma de Rayyan ⁴⁶. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso entre RBG, JB e RP.

Os desfechos de interesse foram expressos por número de hospitalizações, mortalidade (%), número de eventos adversos e qualidade de vida (KCCQ-CSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) ⁴⁷. O tamanho do efeito dos resultados entre grupo ativo (empagliflozina) e grupo placebo foram expressos por *Hazard Ratio* (HR), diferença média ajustada e valores de *p*.

As variáveis extraídas e síntese dos dados para esta RSL foram baseadas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos ⁴⁸ e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) Statement ⁴⁹ (Figura 6).

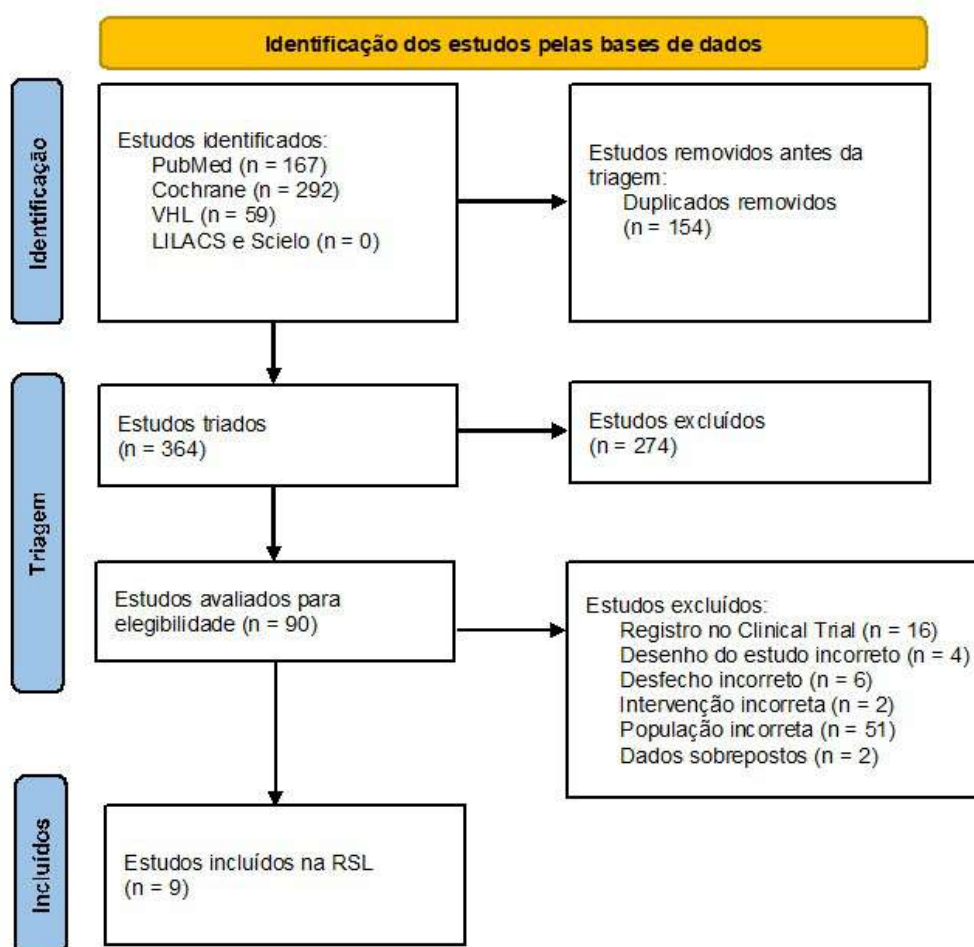


Figura 6: Fluxograma de seleção dos estudos (PRISMA)

Os estudos de Packer et al. ⁵⁰, Zannad et al. ⁵¹ e Anker et al. ⁵² foram estratificados em braços duplos de acordo com o tipo da população (IC com ou sem sobrecarga de volume, presença ou não de doença renal crônica, ou pré-diabetes ou diabetes).

A RSL contemplou 364 estudos após a remoção dos estudos duplicados. Em uma avaliação preliminar de elegibilidade (título e resumo), foram excluídos 274 estudos. Em posterior análise mais detalhada (estudos na íntegra), foram excluídos 81 estudos pelos seguintes motivos: população não adequada (pacientes com Diabetes Mellitus do tipo 2 [DM2] sem IC ou com IC de fração de ejeção preservada), resumos de congressos sem novos achados, registro no *clinicaltrials.gov*, protocolo de estudo sem resultados, desfechos, intervenções e desenho de estudo que não corresponderam aos critérios de inclusão da RSL, e desfechos semelhantes apresentados em estudos incluídos na análise final (*double-counting outcomes* ou *overlapped data*). Ao final, 9 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a síntese dos dados (Figura 5). Destes estudos incluídos, todos são ensaios clínicos, randomizados, controlados por placebo, duplo-cego, denominados como EMPEROR-Reduced, EMPA-RESPONSE-AHF, EMPIRE-HF e EMPATROPISM. Foram incluídos 5 estudos advindos do EMPEROR-Reduced do autor Packer et al. (2020), pois, além do estudo pivotal, os estudos demonstravam análises secundárias relevantes e estratificadas por tipo de população. Através destes estudos foi possível demonstrar a eficácia e a segurança da empagliflozina em populações específicas. Os achados reportados a seguir estão demonstrados na Tabela 5.

Foram incluídos para análise das evidências desta RSL um total de 2.038 pacientes no grupo empagliflozina associada ao tratamento usual da ICFe e 2.041 pacientes no grupo placebo de empagliflozina, porém em uso, a critério dos médicos investigadores do estudo, de tratamento usual da doença, incluindo diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona associados ou não a neprilisina, beta-bloqueadores, e antagonistas do receptor de mineralocorticoides, ou seja, das classes de medicamentos atualmente disponíveis no SUS e recomendadas nas Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. Todos os pacientes tinham idade acima de 50 anos e poderiam apresentar comorbidades relacionadas a IC crônica como DM2, fibrilação atrial, hipertensão, DRC, doença isquêmica do coração. Os pacientes com IC aguda descompensada apresentavam comorbidades semelhantes, além de infarto do miocárdio, AVC, DPOC e câncer.

Em termos de achados, os estudos EMPA-RESPONSE-AHF e EMPIRE-HF não demonstraram resultados estatisticamente significantes, possivelmente devido ao tamanho da amostra e a baixa frequência de eventos (mortalidade, hospitalização e eventos adversos). Contudo, apesar desta limitação foi possível identificar que os pacientes em uso de empagliflozina apresentaram menos eventos em relação àqueles em uso de tratamento usual isolado. Quando avaliado o desfecho mortalidade, observou-se que somente a análise secundária do

estudo *EMPEROR-Reduced* estratificada pela presença ou ausência de DRC demonstrou evidências significativas em favor dos pacientes em uso de empagliflozina, quando o desfecho foi demonstrado concomitantemente com os achados de números de hospitalizações por IC. Apesar de não reportar resultados estatisticamente significantes, todos os estudos demonstraram que o desfecho de mortalidade pode favorecer os pacientes em uso de empagliflozina.

Em relação ao número de hospitalização por IC, as análises secundárias do estudo *EMPEROR-Reduced* demonstraram que os pacientes sem sobrecarga de volume (SV), com ou sem DRC, pré-diabéticos e com ou sem DM2 se beneficiaram do uso de empagliflozina, apresentando menor número de eventos quando comparados ao grupo em uso de tratamento usual isolado. O número de hospitalizações por IC estratificada por causas cardiovasculares, qualquer causa e atendimentos de emergências favoreceu os pacientes em uso de empagliflozina em comparação ao grupo em uso de tratamento usual isolado, apresentando menor número de eventos. Ainda assim, foi possível observar que, apesar da ausência de diferenças significantes, pacientes em uso de empagliflozina apresentaram um menor número de hospitalizações por IC em comparação ao tratamento usual isolado.

A análise secundária do estudo *EMPEROR-Reduced* com pacientes com ou sem sobrecarga de volume demonstrou menor número de eventos adversos renais graves em pacientes em uso de empagliflozina em comparação ao grupo em uso de tratamento usual isolado, resultados estes que foram estatisticamente significantes. Para os demais estudos, apesar de não reportarem o tamanho do efeito, o número de eventos adversos foi menor em pacientes em uso de empagliflozina em comparação ao tratamento usual isolado.

A qualidade de vida dos pacientes com IC também foi favorecida para àqueles pacientes em uso de empagliflozina. Achados dos estudos *EMPEROR-Reduced* demonstraram que o uso de empagliflozina reduziu o desfecho de mortalidade por causas cardiovasculares ou número de hospitalização por IC, independentemente do escore nos instrumentos de avaliação de qualidade de vida na linha de base do estudo. No decorrer da intervenção foi possível verificar que o uso de empagliflozina favoreceu desfechos de qualidade mesmo após 3 meses e 8 meses de tratamento. Além disso, o estudo *EMPATROPISM* demonstrou que os pacientes que receberam empagliflozina tiveram melhorias significativas em sua qualidade de vida em comparação ao tratamento usual isolado.

Os estudos *EMPEROR-Reduced* demonstraram achados referentes a eficácia da empagliflozina em desfechos relacionados a função renal expressos pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O uso da empagliflozina foi capaz de desacelerar o declínio da função renal, consequência essa comum do quadro de IC. Esse mesmo benefício foi observado em pacientes sem sobrecarga de volume (SV), pré-diabéticos, com ou sem DM2.

Dessa maneira, a empagliflozina pode postergar, prevenir ou evitar desfechos negativos relacionados a função renal.

Apesar de alguns estudos não reportarem resultados estatisticamente significantes em favor dos pacientes em uso de empagliflozina, todos os estudos demonstraram que estes pacientes tiveram menor número de eventos (mortalidade, número de hospitalizações e eventos adversos) em relação ao grupo em uso de tratamento usual isolado, demonstrando a presença de uma eficácia e segurança clínica com uso de empagliflozina.

Além dos estudos demonstrados nesta RSL, existem dois estudos em andamento registrados no *clinicaltrials.gov*. As características destes estudos estão demonstradas na Tabela 6.

Tabela 5: Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Número de participantes (n)	População	Tecnologia avaliada versus comparador	Dosagem/frequência/duração
Packer et al., 2020 ⁵³	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPEROR-Reduced	520 centros em 20 países, sendo 39 centros no Brasil	Empagliflozina: 1863	IC crônica NYHA II-IV; fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤40%, com ou sem DM2; 48% dos pacientes em ambos os grupos apresentavam TFGe <60 ml/min/1.73 m2.	Empagliflozina	10mg/dia/52 semanas
			Cuidado Usual (Placebo*): 1867	Comorbidades: DM2 e pré-diabetes (mais que 80%), fibrilação atrial, hipertensão, DRC. <u>A maioria dos pacientes classificados como NYHA II: 1.399 (75,1%)</u>	Cuidado Usual (Placebo*): diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina e neprilisina, betabloqueadores e antagonistas dos receptores mineralocorticóides, a critério médico.	Não se aplica
Butler et al., 2021 ⁵⁴	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPEROR-Reduced	520 centros em 20 países	Empagliflozina: 1863	IC crônica NYHA II-IV; fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤40%, com ou sem DM2.	Empagliflozina	10mg/dia/52 semanas
			Cuidado Usual (Placebo*): 1867	Comorbidades: DM2 e pré-diabetes (mais que 80%), fibrilação atrial, hipertensão, DRC. <u>A maioria dos pacientes classificados como NYHA II: 2.781 (75,06%)</u>	Cuidado Usual (Placebo*): IECA, bloqueador do receptor de angiotensina; inibidor da neprilisina do receptor de angiotensina, diurético, betabloqueadores e antagonista do receptor de mineralocorticóide, a critério médico	Não se aplica
Damman et al., 2020 ⁵⁵	ECRC duplo cego, grupo paralelo, piloto: EMPA-RESPONSE-AHF	5 centros cardiológicos na Noruega	Empagliflozina: 40	IC aguda descompensada.	Empagliflozina	10mg/dia/30 dias
			Cuidado Usual (Placebo*): 39	Comorbidades: Infarto do miocárdio, hipertensão, fibrilação atrial, DM2, AVC, DPOC, Câncer NYHA III/IV: 92%	Cuidado Usual (Placebo*): inibidor da enzima conversora de angiotensina; bloqueador do receptor de angiotensina; inibidor de receptor de angiotensina-neprilisina; antagonista do receptor mineralocorticóide, a critério médico.	Não se aplica
Jensen et al., 2020 ⁵⁶	ECRC multicêntrico e duplo-cego: EMPIRE-HF	520 centros em 20 países	Empagliflozina: 95	IC crônica NYHA I-III; fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤40%, com ou sem DM2.	Empagliflozina	10mg/dia/12 semanas
			Cuidado Usual (Placebo*): 95	Comorbidades: DM2, fibrilação atrial, doença isquêmica do coração e DRC. <u>A maioria dos pacientes classificados como NYHA II: 72 (76%)</u>	Cuidado Usual (Placebo*): Sacubitril-valsartana; beta-bloqueador; Diuréticos de alça e antagonista do receptor mineralocorticóide, a critério	Não se aplica

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Número de participantes (n)	População	Tecnologia avaliada versus comparador	Dosagem/frequência/duração
					médico.	
Packer et al., 2021 ⁵⁰	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPEROR-Reduced	520 centros em 20 países	Empagliflozina com SV : 723 Cuidado Usual (Placebo*) com SV : 754	IC crônica NYHA II-IV; fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤40%, com ou sem DM2; TFGe média inicial: pacientes sem SV = 62 ml/min/1.73 m ² ; pacientes com SV: 61,6 ml/min/1.73 m ² .	Empagliflozina	10mg/dia/52 semanas
			Empagliflozina sem SV : 1.139 Cuidado Usual (Placebo*) sem SV : 1.110	Comorbidades: DM2 e pré-diabetes (mais que 80%), fibrilação atrial, hipertensão, DRC. <u>A maioria dos pacientes classificados como NYHA II: 2.797 (75,06%)</u>	Cuidado Usual (Placebo*): Antagonista do receptor de mineralocorticóide; betabloqueador; diuréticos de alça, a critério médico.	Não se aplica
Packer et al., 2021 ⁵⁷	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPEROR-Reduced	520 centros em 20 países	Empagliflozina: 1863	IC crônica NYHA II-IV; fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤40%, com ou sem DM2.	Empagliflozina	10mg/dia/52 semanas
			Cuidado Usual (Placebo*): 1867	Comorbidades: DM2 e pré-diabetes (mais que 80%), fibrilação atrial, hipertensão, DRC. <u>A maioria dos pacientes classificados como NYHA II: 2.781 (75,06%)</u>	Cuidado Usual (Placebo*): Antagonista do receptor de mineralocorticóide; betabloqueador; diuréticos de alça, a critério médico.	Não se aplica
Santos-Gallego et al., 2020 ⁵⁸	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPATROPISM	1 centro em Nova Iorque (EUA)	Empagliflozina: 40	IC crônica NYHA II-IV; fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50%, sem DM2.	Empagliflozina	10mg/dia/24 semanas
			Cuidado Usual (Placebo*): 40	Comorbidades: hipertensão, hiperlipidemia, fibrilação atrial.	Cuidado Usual (Placebo*): Inibidor da ECA/BRA; inibidor de receptor de angiotensina-neprilissina; betabloqueador; diuréticos de alça; diuréticos tiazídicos; Antagonistas de mineralocorticóides, a critério médico.	Não se aplica
Zannad et al., 2021 ⁵¹	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPEROR-Reduced	520 centros em 20 países	Empagliflozina com DRC : 981	IC crônica NYHA II-IV; fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤40%, com ou sem DM2.	Empagliflozina	10mg/dia/52 semanas
			Cuidado Usual (Placebo*) com DRC : 997			
			Empagliflozina sem DRC : 879	Comorbidades: DM2 e pré-diabetes (mais que 80%), fibrilação atrial, hipertensão, DRC.	Cuidado Usual (Placebo*): Inibidor da ECA/BRA; inibidor de receptor de	Não se aplica

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Número de participantes (n)	População	Tecnologia avaliada versus comparador	Dosagem/frequência/duração
			Cuidado Usual (Placebo*) sem DRC: 867	<u>A maioria dos pacientes classificados como NYHA II: 2799 (75,1%)</u>	angiotensina-neprilísina; betabloqueador; diuréticos de alça; diuréticos tiazídicos; Antagonistas de mineralocorticóides, a critério médico	
Anker et al., 2021 ⁵²	ECRC duplo cego, grupo paralelo: <i>EMPEROR-Reduced</i>	520 centros em 20 países	Empagliflozina para normoglicêmicos: 304	IC crônica NYHA II-IV; fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤40%, com ou sem DM2.	Empagliflozina	10mg/dia/52 semanas
			Cuidado Usual (Placebo*)para normoglicêmicos: 302			
			Empagliflozina para pré-diabéticos: 632			
			Cuidado Usual (Placebo*)para pré-diabéticos: 636	Comorbidades: DM2 e pré-diabetes (mais que 80%), fibrilação atrial, hipertensão, DRC.	Cuidado Usual (Placebo*): Inibidor da ECA/BRA; inibidor de receptor de angiotensina-neprilísina; betabloqueador; diuréticos de alça; diuréticos tiazídicos; Antagonistas de mineralocorticóides, a critério médico	Não se aplica
			Empagliflozina para DM2: 927			
			Cuidado Usual (Placebo*)para DM2: 929			
NYHA: <i>New York Heart Association</i> ; ECRC: Ensaio Clínico Randomizado e Controlado; IC: Insuficiência Cardíaca; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; AVC: Acidente Vascular Cerebral; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SV: Sobrecarga de Volume; DRC: Doença Renal Crônica. +Dados referentes a desfechos renais se encontram em evidências adicionais. *Placebo de empagliflozina: os pacientes recebiam tratamentos adequados para insuficiência cardíaca, incluindo diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina associados ou não a neprilísina, betabloqueadores, e antagonistas dos receptores mineralocorticóides, medicações estas disponíveis no SUS.						

Tabela 6: Apresentação dos resultados.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Tecnologia avaliada versus comparador	Desfechos	Resultados: Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†)	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
Packer et al., 2020 ⁵³	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPEROR-Reduced	Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†)	Mortalidade	187 (10%) vs 202 (10.8%)	HR: 0.92 (0.75-1.12)	Sem diferenças significantes entre os grupos
			N hospitalizações por IC*	388 vs 553	HR: 0.70 (0.58-0.85), p <0.001	Favorece empagliflozina
			Eventos Adversos: qualquer	1420 (76.2%) vs 1463 (78.5%)	Não reportado	Não reportado
			Eventos Adversos: sérios	772 (41.4%) vs 896 (48.1%)	Não reportado	Não reportado
			Declínio média da TFGe	-0.55 ± 0.23 vs -2.28 ± 0.23	DA: 1.73 (1.10 to 2.37), p <0.001	Empagliflozina desacelerou a taxa de declínio
Butler et al., 2021 ⁵⁴	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPEROR-Reduced	Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†)	Mortes por DCV ou Hospitalizações por IC	KCCQ-CSS Tertil 1: 173 (29%) vs 200 (32%)	HR: 0.83 (0.68-1.02)	Tendência de favorecer empagliflozina
				KCCQ-CSS Tertil 2: 115 (18%) vs 148 (24%)	HR: 0.74 (0.58-0.94)	Favorece empagliflozina
				KCCQ-CSS Tertil 3: 72 (12%) vs 112 (19%)	HR: 0.61 (0.46-0.82)	Favorece empagliflozina
			Qualidade de Vida	KCCQ-CSS QoL - 3 meses	AMD: 1.88 (0.69-3.08)	Favorece empagliflozina
				KCCQ-CSS QoL - 8 meses	AMD: 1.43 (0.11-2.75)	Favorece empagliflozina
				KCCQ-CSS QoL - 12 meses	AMD: 1.19 (-0.27-2.64)	Sem diferenças significantes entre os grupos
Damman et al., 2020 ⁵⁵	ECRC duplo cego, grupo paralelo, piloto: EMPA-RESPONSE-AHF	Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†)	Mortalidade	1 (2.5%) vs 1 (2.6%)	p = 0.75	Sem diferenças significantes entre os grupos
			Reinternação por IC	2 (5%) vs 5 (12.8%)	p = 0.26	
			Eventos Adversos	7 vs 5	p = 0.36	
Jensen et al., 2020 ⁵⁶	ECRC multicêntrico e duplo-cego: EMPIRE-HF	Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†)	Mortalidade	0 (0%) vs 0 (0%)	Não reportado	Impossibilidade de mensurar - baixa frequência de eventos
			N hospitalizações por IC**	1 (1.1%) vs 0 (0.0%)	Não reportado	
			Eventos Adversos	8 (8.4%) vs 10 (10.5%)	Não reportado	
Packer et al., 2021 ⁵⁰	ECRC duplo cego, grupo paralelo:	Empagliflozina versus Cuidado Usual	Mortalidade	94 (13%) vs 98 (13%)	HR: 0.96 (0.72-1.27), p = 0.76	Sem diferenças significantes entre os grupos

Autor, ano	Delineamento do estudo	Tecnologia avaliada versus comparador	Desfechos	Resultados: Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†)	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
	EMPEROR-Reduced	(Placebo†) com SV	N hospitalizações por IC***	207 vs 274	HR: 0.84 (0.63-1.12), p = 0.24	Sem diferenças significantes entre os grupos
			Eventos Renais Adversos Graves	15 vs 30	HR: 0.49 (0.26-0.92), p = 0.025	Favorece empagliflozina
			Declínio da TFGe	-0.6 ± 0.3 vs -2.1 ± 0.3	+1.49 ± 0.42, p = 0.0005	Empagliflozina desacelerou a taxa de declínio
		Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†) sem SV	Mortalidade	93 (8.2%) vs 104 (9.4%)	HR: 0.89 (0.67-1.17), p = 0.40	Sem diferenças significantes entre os grupos
			N hospitalizações por IC***	181 vs 275	HR: 0.60 (0.47-0.78), p = 0.0002	Favorece empagliflozina
			Eventos Renais Adversos Graves	15 vs 28	HR: 0.51 (0.27-0.95), p = 0.034	Favorece empagliflozina
			Declínio da TFGe	-0.5 ± 0.3 vs -2.6 ± 0.4	+2.06 ± 0.5, p < 0.0001	Empagliflozina desacelerou a taxa de declínio
Packer et al., 2021 ⁵⁷	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPEROR-Reduced	Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†)	N hospitalizações por causas CV***	1364 vs 1570	HR: 0.85 (0.75–0.95), p = 0.007	Favorece empagliflozina
			N hospitalizações por qualquer causa***	819 vs 999	HR: 0.78 (0.67–0.91), p = 0.001	Favorece empagliflozina
			N atendimentos de emergência pelo agravamento da IC - terapia IV***	184 vs 261	HR: 0.63 (0.49-0.81), p = 0.0004	Favorece empagliflozina
Santos-Gallego et al., 2020 ⁵⁸	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPATROPISM	Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†)	N hospitalizações por IC***	0 vs 2	Não reportado	Impossibilidade de mensurar - baixa frequência de eventos
			Eventos Adversos	5 vs 9	Não reportado	Impossibilidade de mensurar - baixa frequência de eventos
			Qualidade de Vida	KCCQ-12: 21±18 vs 2±15	p < 0.001	Favorece empagliflozina
Zannad et al., 2021 ⁵¹	ECRC duplo cego, grupo paralelo: EMPEROR-Reduced	Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†) com DRC	Mortes por DCV ou Hospitalizações por IC	219 (22.3%) vs 273 (27.4%)	HR: 0.78 (0.65–0.93)	Favorece empagliflozina
			N hospitalizações por IC***	245 vs 349	HR: 0.73 (0.57-0.94)	Favorece empagliflozina
		Empagliflozina versus Cuidado Usual	Mortes por DCV ou Hospitalizações por IC	142 (16.2%) vs 187 (21.6%)	HR: 0.72 (0.58-0.90)	Favorece empagliflozina

Autor, ano	Delineamento do estudo	Tecnologia avaliada versus comparador	Desfechos	Resultados: Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†)	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
		(Placebo†) sem DRC	N hospitalizações por IC***	143 vs 203	HR: 0.69 (0.51-0.93)	Favorece empagliflozina
Anker et al., 2021 ⁵²	ECRC duplo cego, grupo paralelo: <i>EMPEROR-Reduced</i>	Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†) normoglicêmicos	Mortalidade	29 (9.5%) vs 30 (9.9%)	HR: 0.92 (0.55-1.53)	Sem diferenças significantes entre os grupos
			N hospitalizações por IC*	57 (18.8%) vs 61 (20.2%)	HR: 0.90 (0.55-1.48)	Sem diferenças significantes entre os grupos
			Eventos Adversos sérios em normoglicêmicos e pré-diabéticos	375 (40.1%) vs 439 (46.9%)	Não reportado	Não reportado
		Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†) pré-diabéticos	Mortalidade	54 (8.5%) vs 59 (9.3%)	HR: 0.92 (0.63-1.33)	Sem diferenças significantes entre os grupos
			N hospitalizações por IC*	110 (17.4%) vs 148 (23.3%)	HR: 0.70 (0.50-0.99)	Favorece empagliflozina
			Tempo para o primeiro resultado composto renal***	8 (0.9%) vs 19 (2.0%)	DD: 0.42 (0.19, 0.97)	Favorece empagliflozina
		Empagliflozina versus Cuidado Usual (Placebo†) com DM2	Mortalidade	104 (11.2%) vs 113 (12.2%)	HR: 0.92 (0.71-1.20)	Sem diferenças significantes entre os grupos
			N hospitalizações por IC*	221 (23.8%) vs 337 (36.3%)	HR: 0.65 (0.50-0.85)	Favorece empagliflozina
			Eventos Adversos: sérios	397 (42.8%) vs 457 (49.4%)	Não reportado	Não reportado
			Tempo para o primeiro resultado composto renal***	22 (2.4%) vs 39 (4.2%)	DD: 0.53 (0.31, 0.90)	Favorece empagliflozina

KCCQ-CSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; AMD: *Adjusted Mean Difference*; HR: *Hazard Ratio*; SV: Sobrecarga de Volume; QoL: Qualidade de Vida; CV: cardiovasculares; IV: Intravenosa; DRC: Doença Renal Crônica; DCV: Doenças Cardiovasculares; TFG: taxa de filtração glomerular estimada; DA: Diferença Absoluta; DD: Diferença no declínio.

†placebo de empagliflozina: os pacientes podem receber tratamentos adequados para insuficiência cardíaca, incluindo diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina associados ou não a neprilisina, betabloqueadores, e antagonistas dos receptores mineralocorticoides, medicações estas disponíveis no SUS; *Hospitalizações (primeira e recorrente) por piora de eventos de IC; **Hospitalizações por depleção do volume e por falência renal crônica; *** Primeiros eventos e eventos recorrentes; +Dados referentes a desfechos renais se encontram em evidências adicionais.

Tabela 7: Ensaios clínicos em andamento registrados no clinicaltrials.gov.

Nº Registro	Início	Término	Título	Fase	Tamanho da Amostra	População	Intervenção	Comparador	Desfechos Primários	Desfechos Secundários
NCT03087773	11.05.2017	02.04.2022	<i>Impact of Empagliflozin on heart in patients with myocardial infarction (EMMY)</i>	III	476	Infarto Agudo do Miocárdio	10 mg/dia por 26 semanas	Cuidado Usual (Placebo*)	Mudanças nos níveis de Nt-proBNP	Mudanças: -fração de ejeção -função diastólica do ventrículo esquerdo -HbA1c -Peso corporal -Níveis sanguíneos de beta-hidroxiubutirato -Número de reinternações hospitalares por IC -Duração da internação hospitalar
NCT04509674	16.12.2020	20.12.2022	<i>EMPACT-MI: A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction)</i>	III	3312	Infarto do Miocárdio	Não reportado	Cuidado Usual (Placebo*)	Tempo até a primeira hospitalização por IC ou mortalidade por todas as causas	-Nº total de hospitalizações por IC ou mortalidade por todas as causas -Nº total de hospitalizações CV não eletivas ou mortalidade por todas as causas -Nº total de hospitalizações não eletivas por todas as causas ou mortalidade por todas as causas -Nº total de hospitalizações por IAM ou mortalidade por todas as causas -Tempo para mortalidade CV

IC: Insuficiência Cardíaca; CV: Cardiovascular; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio * placebo de empagliflozina: os pacientes podem receber tratamentos adequados para insuficiência cardíaca, incluindo diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina associados ou não a neprilisina, betabloqueadores, e antagonistas dos receptores mineralocorticoides, medicações estas disponíveis no SUS

2.8 Análises Adicionais – Comparação de empagliflozina e sacubitril/valsartana

Com o objetivo de comparar empagliflozina com sacubitril/valsartana, inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona associado a neprilisina (ARNi), apresentaremos nesta seção análises adicionais do ensaio clínico *EMPEROR-Reduced*.

2.8.1 Análise de subgrupo por pacientes que receberam ou não ARNi (receptor da angiotensina – inibidor da neprilisina) no início do estudo.

Em análise de subgrupo do estudo *EMPEROR-Reduced* com pacientes que, ao início do estudo, recebiam ARNi (empagliflozina + tratamento usual com ARNi: n=340; tratamento usual com ARNi: n= 387) ou não (empagliflozina + tratamento usual sem ARNi: n=1.523; tratamento usual sem ARNi: n=1.480), verificou-se p de interação entre os subgrupos não significativo, confirmando que o uso concomitante de ARNi não gerou diferença estatística nos desfechos avaliados (tempo para primeira internação por ic, tempo para morte por doenças cardiovasculares, tempo para mortes por todas causas). Portanto, empagliflozina demonstrou ser eficaz independente de qual medicação associada o paciente estava em uso, inclusive sacubitril-valsartana.

Tabela 8: Análise de subgrupo de estudo *EMPEROR-Reduced* – uso de ARNi

Desfecho	Subgrupo	Hazard Ratio empa versus Cuidado Usual (placebo*) (IC 95%, p-valor)	p-valor de interação entre os subgrupos
Tempo para primeira internação por IC	<i>Pacientes que receberam ARNi</i>	0,61 (0,42-0,90; p = 0,0127)	p=0,5025
	<i>Pacientes que não receberam ARNi</i>	0,71 (0,59-0,85; p = 0,0002)	
Tempo para morte por doenças cardiovasculares	<i>Pacientes que receberam ARNi</i>	0,73 (0,42-1,25; p = 0,2464)	p=0,3684
	<i>Pacientes que não receberam ARNi</i>	0,95 (0,76-1,18; p = 0,6307)	
Tempo para mortes por todas causas	<i>Pacientes que receberam ARNi</i>	0,73 (0,47-1,13; p = 0,1516)	p=0,2499
	<i>Pacientes que não receberam ARNi</i>	0,96 (0,79-1,16; p = 0,6750)	

IC 95%: intervalo de confiança 95%; *placebo de empagliflozina: os pacientes podem receber tratamentos adequados para insuficiência cardíaca, incluindo diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina associados ou não a neprilisina, betabloqueadores, e antagonistas dos receptores mineralocorticoides, medicações estas disponíveis no SUS

2.8.2 Análise pelo método das comparações indiretas ajustadas (MAIC - *Matching-Adjusted Indirect Comparisons*) e de Bucher entre os estudos *EMPEROR-Reduced* (empagliflozina) e *PARADIGM-HF* (sacubitril/valsartana).

Tendo em vista que não há um estudo *head to head* que compare a eficácia de empagliflozina associada ao tratamento usual versus sacubitril/valsartana associado ao tratamento usual sem iECA/BRA, foi realizada por Smith e colaboradores (86) uma comparação indireta entre os tratamentos com base nos seus estudos pivotais *EMPEROR-Reduced* (investigou empagliflozina versus tratamento usual isolado) e *PARADIGM-HF* (investigou sacubitril/valsartana versus enalapril – ambos associados ao tratamento usual sem iECA/BRA), uma vez que são os estudos que embasaram suas aprovações regulatórias e são os estudos com maior número de pacientes avaliados.

A metodologia Bucher ITC foi usada primeiramente para comparações. Essa metodologia pressupõe que os efeitos do tratamento em cada ensaio são homogêneos entre as variáveis que diferem entre os ensaios. Para investigar essa suposição, foram realizadas comparações indiretas ajustadas por correspondência ancoradas (MAICs), que ajustam os modificadores do efeito do tratamento para garantir o equilíbrio entre os ensaios (86).

Os estudos incluídos para essa comparação indireta possuíam em comum o tratamento usual como comparador em comum. E com o objetivo de estabelecer tal comparador em comum, enalapril foi considerado o padrão de tratamento uma vez que ele é um inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona também utilizado no estudo *EMPEROR-Reduced* (86).

Análise estatística:

Para comparação de empagliflozina com sacubitril + valsartana, MAICs ancorados foram realizados usando o subgrupo de pacientes *EMPEROR-Reduced* que não recebiam sacubitril + valsartana ao início do estudo. Como uma análise de sensibilidade adicional, MAICs não ancorados foram realizados para esses desfechos (tempo até o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC, tempo para primeira hospitalização por IC, tempo para morte por doenças cardiovasculares, tempo para morte por todas as causas) de tempo até o evento com dados de Kaplan-Meier disponíveis para entender se as diferenças nos braços comparadores entre *EMPEROR-Reduced* e *PARADIGM-HF* tiveram influência nos resultados (86).

Resultados:

Os resultados sugeriram que empagliflozina e sacubitril/valsartana apresentaram um efeito semelhante sobre os desfechos de interesse, apoiando a suposição de que os efeitos do tratamento em cada ensaio são homogêneos entre as variáveis (86).

Tabela 9: Comparação indireta de empagliflozina versus sacubitril/valsartana

Desfechos - empagliflozina vs. sacubitril/valsartana	Hazard Ratio (IC95%) Bucher ITC	Hazard Ratio (IC95%) MAIC
Tempo até o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC	0,96 (0,81 – 1,15)	0,96 (0,80 – 1,15)
Tempo para primeira hospitalização por IC	0,90 (0,73 – 1,11)	0,85 (0,68 – 1,06)
Tempo para morte por doenças cardiovasculares	1,19 (0,93 – 1,52)	1,23 (0,96 – 1,59)
Tempo para morte por todas as causas	1,17 (0,92 – 1,41)	1,18 (0,95 – 1,48)

IC95%: intervalo de confiança 95%.

2.9 Risco de viés dos estudos incluídos

Abaixo segue a avaliação de risco de viés a partir da ferramenta *Risk-of-bias for randomized trials* versão 1.0 (RoB 1.0).

Autor, ano	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Anker 2021 ⁵²		1			2		
Damman 2020 ⁵⁵				4			
Jensen 2020 ⁵⁶							
Butler 2021 ⁵⁴		1		4	3		
Packer 2021 ⁵⁰		1		4	3		
Packer 2020 ⁵³		1					
Packer 2021 ⁵⁷		1			3		
Santos-Gallego 2020 ⁵⁸		1					
Zannad 2020 ⁵¹		1		4			

Domínios

D1: Geração de sequência aleatória

D2: Ocultação de alocação

D3: Cegamento de participantes e pessoal

D4: Cegamento da avaliação de resultados

D5: Dados de resultados incompletos

D6: Relato de resultados seletivo

D7: Outras fontes de viés

Classificação

	Baixo risco de viés
	Risco de viés inconclusivo
	Alto risco de viés

Motivos para as classificações de risco de viés inconclusivo e alto risco de viés:

1. Sem descrição do método de alocação;
2. Sem descrição de desistências e sem detalhes claros sobre o número de pacientes incluídos na análise (embora a análise intenção de tratar [ITT] seja mencionada, os números não são claros);
3. Nenhuma análise de ITT relatada e o número de desistências não está claro;
4. Nenhuma informação relatada sobre o avaliador de resultados.

Em complemento a ferramenta anterior, apresentamos os riscos de viés pela ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A partir da avaliação por esta ferramenta foi possível concluir que os ECRs incluídos nessa RS apresentam certeza dos achados de alto a moderado, o que significa que o verdadeiro efeito está provavelmente próximo ou é semelhante ao efeito estimado.

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Empagliflozin	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Mortality											
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	188/1998 (9.4%)	203/2001 (10.1%)	OR 0.52 (0.35 to 0.73)	7 fewer per 1,000 (from 23 fewer to 12 more)	 HIGH
Hospitalization											
3	randomised trials	not serious	serious *	not serious	not serious	none	189/1998 (9.5%)	205/2002 (10.2%)	OR 0.63 (0.54 to 0.73)	53 fewer per 1,000 (from 106 fewer to 58 fewer)	 MODERATE
Adverse events											
4	randomised trials	not serious	serious *	not serious	not serious	none	1446/2038 (70.7%)	1487/2041 (72.8%)	OR 0.60 (0.36 to 0.92)	26 fewer per 1,000 (from 58 fewer to 4 more)	 MODERATE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Discrepancy between effect sizes but no serious statistical heterogeneity identified.

2.10 Evidências adicionais

Nesta seção serão descritas evidências que não se encaixaram nos critérios de elegibilidade da RSL, mas que possuem resultados relevantes para a avaliação do panorama geral de eficácia e segurança da empagliflozina no tratamento de pacientes com ICFeR, especificamente em um subgrupo de pacientes com ICFeR e doença renal crônica (DRC).

Zannad et al., 2021⁵¹

O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da empagliflozina nos resultados cardiovasculares e renais em todo o espectro da função renal. Neste documento, evidenciamos na seção da RSL os dados referentes aos desfechos cardiovasculares estratificados pela presença ou ausência de DRC nos pacientes com ICFeR. Nesta seção, demonstraremos os achados do efeito da empagliflozina em desfechos clínicos relacionados a função renal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] no início do estudo). A DRC foi definida por uma TFGe < 60 mL/min/1,73 m², e ausência de DRC foi definida por uma TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m². Assim, foi avaliado o efeito da empagliflozina especificamente em cinco categorias de TFGe, sendo: <30, 30–44, 45–59, 60–89 e ≥ 90 mL/min/1,73 m². Os dados estão demonstrados na Figura 7.

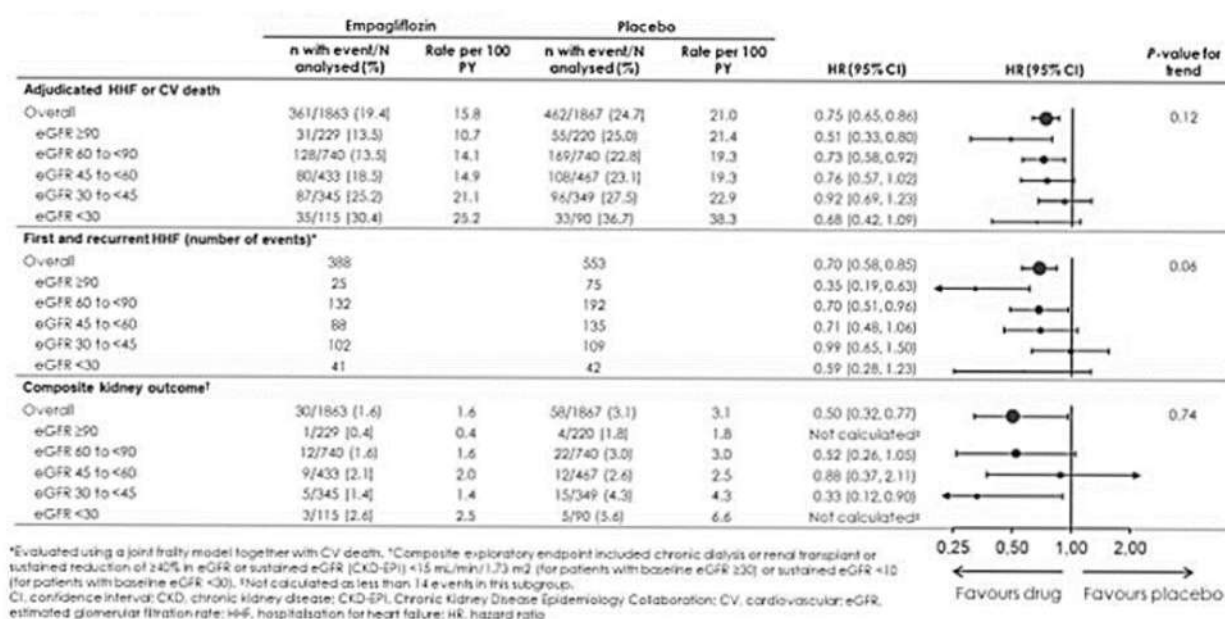


Figura 7: Desfechos clínicos em pacientes com ICFeR estratificados por categorias TFGe no início do estudo.

Em pacientes classificados com DRC no início do estudo (TFGe < 60 mL/min/1,73 m²) observou-se um efeito significativo da empagliflozina (HR = 0,51 [0,33 – 0,80] e 0,73 [0,58 – 0,92]) nos desfechos de hospitalizações

46

Boehringer Ingelheim do Brasil – www.boehringer-ingelheim.com.br

Matriz: Av. das Nações Unidas, 1.4171 – Torre B – 18º andar, São Paulo, Brasil, CEP 04794-000, Telefone: +5511-4949-4700. **Fábrica:** Rod. Régis Bittencourt (BR 116), Km 286, Itapeverica da Serra, São Paulo, Brasil, CEP 06888-700, Telefone: +5511-2108-7202

por IC e morte por causas cardiovasculares, em comparação ao grupo em uso de tratamento usual isolado. Este efeito estatisticamente significativo não foi evidente em pacientes classificados sem DRC. A significância do efeito da empagliflozina foi semelhante nos desfechos de primeira e recorrente hospitalização por IC. A empagliflozina apresentou efeito significativo em pacientes com DRC (HR = 0,35 [0,19 – 0,63] e 0,70 [0,51 – 0,96]), em comparação ao tratamento usual isolado. Quando a TFG_e no início do estudo foi analisada nas cinco categorias, a função renal não influenciou a magnitude do efeito da empagliflozina no resultado do desfecho renal composto (Figura 8).

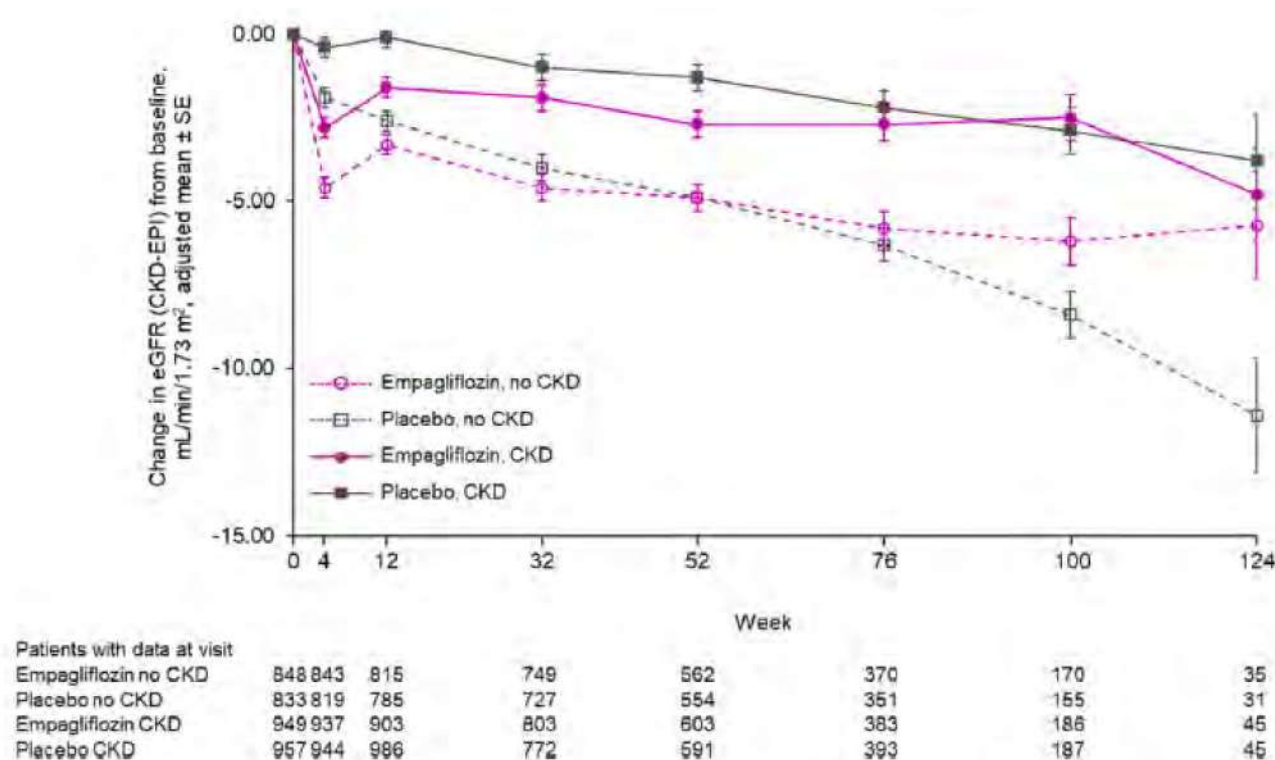


Figura 8: TFG_e ao longo do tempo pela presença ou ausência de DRC na linha de base.

A Figura 7 demonstrou uma diminuição precoce da TFG_e (“queda”) no grupo tratado com empagliflozina. Na semana 4, a queda da TFG_e entre os grupos foi semelhante (com DRC = 2,4 mL/min/1,73m²; sem DRC = 2,7 mL/min/1,73m²; interação p = 0,59). Posteriormente, foi observada estabilização e recuperação em relação ao valor basal no grupo da empagliflozina, enquanto a TFG_e diminuiu progressivamente no grupo em uso de tratamento usual isolado.

Jensen et al., 2021⁵⁹

Os dados demonstrados nesta seção se referem ao EMPIRE HF Renal, um subestudo pré-especificado do estudo Empire HF⁶⁰. Este estudo teve por objetivo investigar os efeitos da empagliflozina no volume extracelular estimado, volume plasmático estimado e taxa de filtração glomerular (TFG) medida em pacientes com ICFeR. Foram avaliados 120 pacientes designados para receber empagliflozina ou tratamento usual isolado por um período de 12 semanas. Estes pacientes apresentavam fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou inferior e TFG > 30 mL/min/1,73 m². Além disso, os pacientes foram classificados em NYHA I-III, sendo 8,3% dos pacientes em uso de empagliflozina em NYHA I, 78,3% em NYHA II e 13,4% em NYHA III, portanto, maioria da população na classe funcional de interesse do presente documento. O tratamento com empagliflozina resultou em reduções no volume extracelular estimado (diferença média ajustada -0,12 L [-0,18; -0,05; $p = 0,00056$]), volume de plasma estimado (-7,3% [-10,3; -4,3]; $p < 0,0001$) e a TFG medida (-7,5 mL/min [-11,2; -3,8]; $p = 0,00010$) em comparação com o tratamento usual isolado (Figura 9).

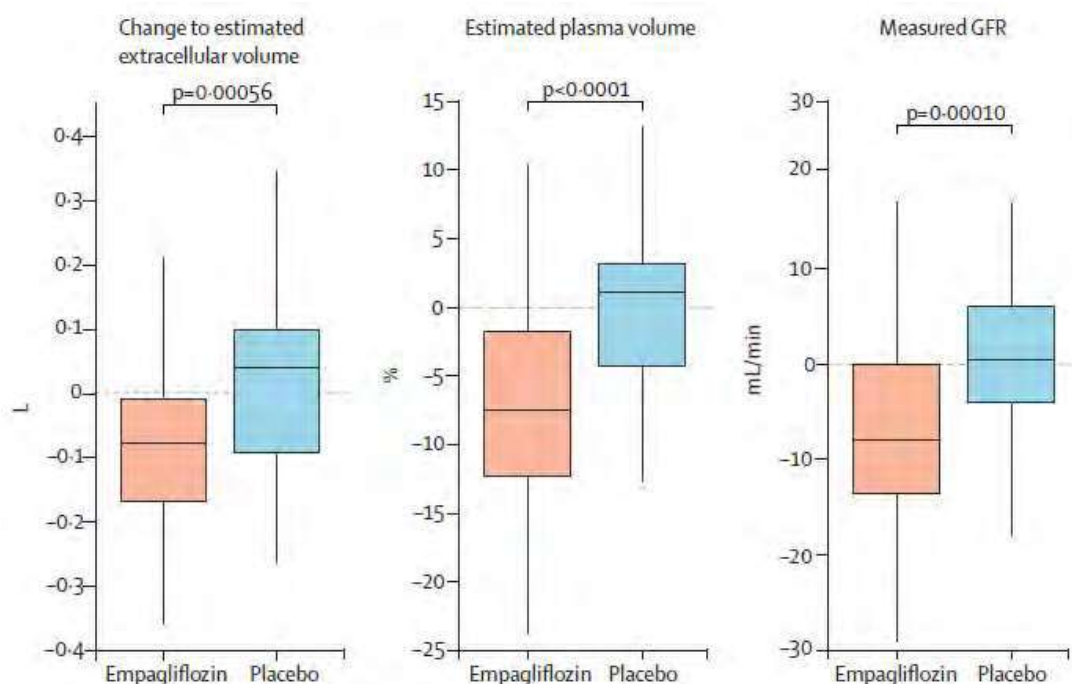


Figura 9: Efeitos do tratamento no volume extracelular estimado, volume de plasma estimado e a TFG medida.

Em conclusão, 12 semanas de tratamento com empagliflozina 10 mg uma vez ao dia reduziram o volume extracelular estimado, o volume plasmático estimado e a TFG medida substancialmente em pacientes com

insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida em terapia para IC orientada por diretrizes, onde a maioria dos quais não tinha diabetes. Uma redução no volume de fluido pode ser um mecanismo importante que fundamenta os benefícios clínicos dos inibidores de SGLT2 na IC.

Anker et al., 2020⁶¹

Este estudo demonstra dados secundários do EMPERIAL (*Effect of EMPagliflozin on ExeRcise ability and heart failure symptoms In patients with chronic heArt faiLure*) – Reduzido (ICFEr) e Preservado (ICFEp)⁶², um ensaio clínico Fase 3, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que avaliou o efeito da empagliflozina na capacidade de exercício e nos resultados relatados pelos pacientes com IC, com e sem DM2, versus uso de tratamento usual isolado. O objetivo da análise secundária foi avaliar a TFGe após iniciar e interromper o tratamento com empagliflozina 10 mg/dia ou placebo de empagliflozina. As características dos pacientes com IC eram: NYHA II-IV (diagnosticado 3 meses antes do estudo iniciar), fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $\leq 40\%$ para pacientes com ICFEr e $> 40\%$ para pacientes com ICFEp, TFGe basal > 20 mL/min/1,73 m², NT-proBNP elevado. O estudo EMPERIAL-Reduzido e Preservado incluiu 312 pacientes (156 em empagliflozina e 156 placebo) e 315 pacientes (157 em empagliflozina e 158 placebo), respectivamente.

Os dados demonstrados por este estudo agruparam os dois diagnósticos (ICFEr e ICFEp), sendo 55,6% destes pacientes com DM2 e os demais sem DM2. No geral, a média $\pm$ DP (desvio padrão) de TFGe foi de $57,6 \pm 19,3$ mL/min/1,73 m². A mudança média $\pm$ EP (erro padrão) da TFGe em relação a linha de base, ajustada e agrupada por tratamento usual isolado e empagliflozina foi de $-2,3 \pm 0,7$ e $-3,3 \pm 0,8$ nas semanas 6 e 12, respectivamente. A mudança na média $\pm$ EP da TFGe em relação ao último valor no tratamento para o acompanhamento (*follow-up*) foi de $-0,3 \pm 0,5$ no grupo em uso de tratamento usual isolado e $3,9 \pm 0,5$ no grupo empagliflozina (Figura 10).

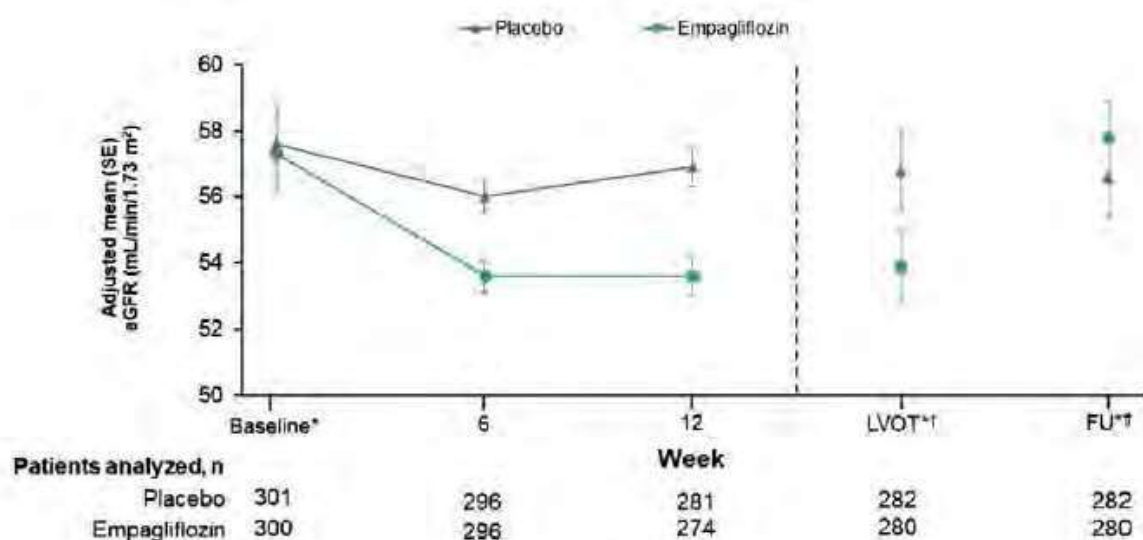


Figura 10: TFGe durante o período do estudo (dados agrupados de ICFeR e ICFeP).

Esses achados foram consistentes em todos os subgrupos independente do paciente ter ou não diabetes mellitus tipo 2 (Figura 11).

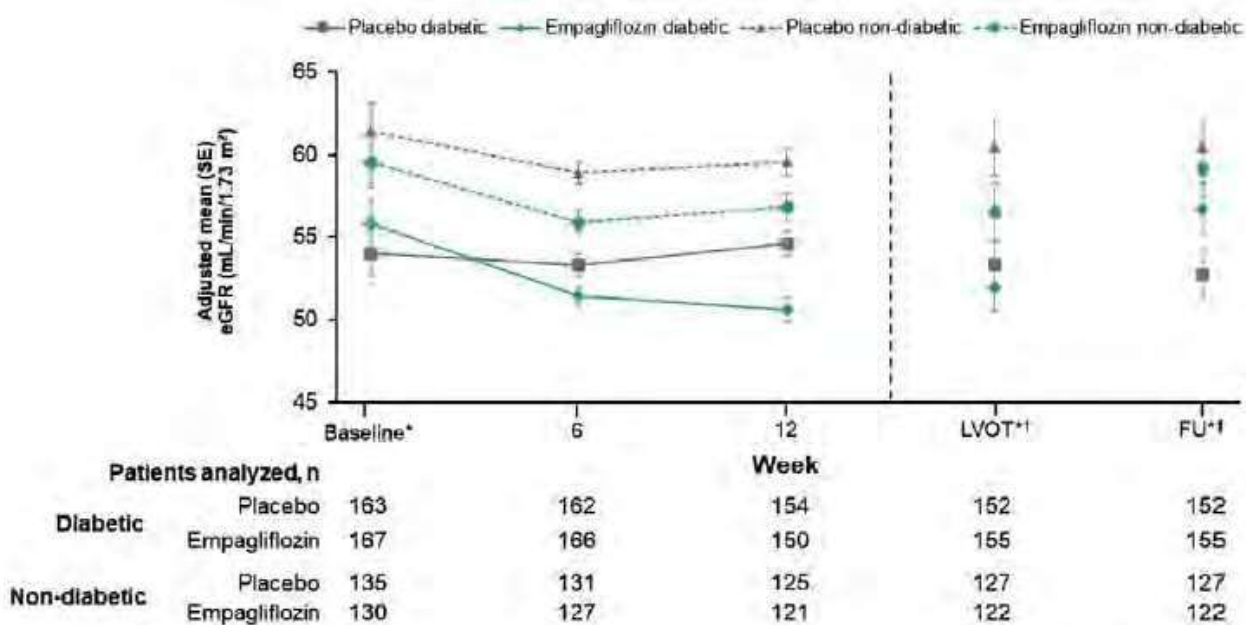


Figura 11: TFGe durante o período do estudo (dados agrupados de ICFeR e ICFeP) divididos por subgrupo com presença ou não de DM2 na linha de base.

As taxas de incidência de IC Aguda foram semelhantes nos grupos em uso de tratamento usual isolado e empagliflozina (n = 9 e n = 8; 11,8 e 10,7 por 100 pacientes/anos, respectivamente), e consistentes entre os subgrupos de presença ou ausência de DM na linha de base.

2.11 Importância dos desfechos renais em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

A disfunção renal é uma possível consequência da IC, bem como um fator de risco para o aumento da morbidade e da mortalidade em pacientes com IC.⁸⁸

O estudo EMPAREG OUTCOME, que avaliou o uso da empagliflozina em 7.020 pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e alto risco cardiovascular (CV), apresentou resultados positivos em seu desfecho primário, com redução do risco relativo (RRR) de 14% (HR 0,86; IC95% 0,75-0,99; p=0,04) no 3P-MACE (eventos CV maiores combinados, incluindo morte CV, infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal), além de reduções de 38% em morte CV (HR 0,62; IC95% 0,49-0,77; p<0,001) e de 35% em hospitalização por IC (HR 0,65; IC95% 0,50-0,85; p=0,002), independente do controle glicêmico.² Em análises que avaliaram desfechos renais específicos, a empagliflozina demonstrou redução de 39% sobre o início e piora da progressão da doença renal (HR 0,61; IC95% 0,53-0,70; p<0,001) e de 55% sobre a necessidade de terapia de substituição renal (HR 0,45; IC95% 0,21-0,97; p<0,04).⁸⁹⁻⁹¹

Estes resultados motivaram outras investigações sobre os benefícios da empagliflozina no eixo cardiorrenal, com a realização do estudo *EMPEROR-Reduced*, objetivando avaliar a ação da empagliflozina especificamente em pacientes com ICfEr que já recebiam tratamento padrão otimizado, tendo ou não DM2. Foram incluídos 3.730 pacientes que representavam uma população de IC grave, com FE média de 27% e NT-proBNP elevado, sendo quase metade destes pacientes (48%) portadores de disfunção renal, com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) <60 mL/min/1,73m⁵⁰⁻⁵⁴.

A TFGe limite permitida no estudo foi de 20 mL/min/1,73m², o que possibilitou a análise de 205 pacientes com TFGe <30 mL/min/1,73m², representando uma população para a qual a inibição de SGLT2 ainda não havia sido estudada. Além de ter atingido o seu desfecho primário combinado de redução de morte CV ou hospitalização por IC (HR 0,75; IC95% 0,65-0,86; p<0,001) e o seu desfecho secundário de hospitalizações totais por IC (HR 0,70; IC95% 0,58-0,85; p<0,001), o estudo também alcançou significância estatística em dois desfechos renais específicos. Houve uma desaceleração em quatro vezes da perda da TFGe no grupo da empagliflozina e uma redução de 50% no desfecho renal composto (que incluía diálise crônica, transplante renal, queda sustentada ≥40% da TFGe ou TFGe sustentada <15 mL/min/1,73m² para pacientes com TFGe basal ≥30 mL/min/1,73m² ou <10 mL/min/1,73m² para pacientes com TFGe basal <30

mL/min/1,73m²).⁶ Vale ressaltar que esses benefícios foram consistentes em todos os subgrupos de pacientes, independentemente da presença ou ausência do DM2, status da doença renal crônica (DRC) e uso corrente de sacubitril-valsartana.⁵¹⁻⁵²

Quando avaliamos as evidências disponíveis para os inibidores de SGLT-2 em relação a desfechos renais na população com ICFeR, apenas a empagliflozina reúne dados científicos significativos que comprovam seus benefícios neste grupo de pacientes.

O estudo PARADIGM-HF avaliou a ação da sacubitril/valsartana *versus* enalapril em 8.442 pacientes com ICFeR. O desfecho primário combinado que avaliou morte CV e hospitalização por IC foi positivo com uma RRR de 20% (HR 0,80; IC 95% 0,73-0,87; p<001). O desfecho secundário que avaliou objetivamente o declínio da função renal com o tempo (definido como doença renal em estágio terminal ou uma diminuição de 50% ou mais na TFGe presente à randomização ou diminuição da TFGe >30 mL/min/1,73m²) foi negativo (0,86; IC95% 0,65–1,13; p=0,28). Além disso, houve mais hipotensão sintomática do grupo sacubitril/valsartana. Dessa forma, não podemos afirmar que haja um benefício renal específico para esta medicação na população com ICFeR.⁶⁴ Em resumo, quando avaliamos os dados disponíveis para as novas medicações indicadas para o tratamento da ICFeR, apenas a empagliflozina tem documentação científica robusta que comprova seus benefícios renais. Essa diferenciação é documentada quando analisamos a bula aprovada pela ANVISA, uma vez que a empagliflozina é a única dentre as medicações que é indicada para o tratamento de ICFeR com motivação para “retardar a perda da função renal”.

2.12 Horizonte Tecnológico da Insuficiência Cardíaca

Como já descrito acima, a IC pode ser classificada pela FE em: reduzida (menor ou igual a 40%), levemente reduzida (entre 41-49%) e preservada (maior ou igual a 50%).² Grande parte dos pacientes com IC apresentam ICFeR e esta proporção vem aumentando de forma significativa com o tempo⁹². A hospitalização por IC é a primeira causa de hospitalização em pacientes com idade superior a 65 anos e aproximadamente 30% deles morrem no período de 1 ano após a alta.^{93,94}

Apesar do impacto populacional importante, as opções terapêuticas, até o momento, limitavam-se somente ao controle dos sintomas, através do uso de diuréticos, e ao tratamento das comorbidades, como isquemia miocárdica, fibrilação atrial, diabetes e hipertensão arterial, para potencialmente retardar a progressão da doença.^{95,96} Isso se deve ao fato dos estudos de ICFeR publicados nos últimos anos terem apresentado resultados negativos em seus desfechos primários, abrangendo várias medicações, como antagonistas do sistema renina-angiotensina e neprilisina, antagonistas do receptor mineralocorticoide e digoxina.⁹⁷⁻¹⁰¹

O estudo PARAGON-HF, publicado em 2019, foi desenhado para avaliar o efeito da sacubitril/valsartana *versus* valsartana em pacientes com IC e FE maior ou igual a 45% que tinham classe funcional pela *New York Heart Association* (NYHA) II a IV.¹⁰⁷ O tempo de seguimento foi de 35 meses. O desfecho primário, que incluiu hospitalização por IC ou morte CV, foi negativo (HR 0,87; IC95% 0,75-1,01; p=0,06). Os desfechos secundários (classe funcional, qualidade de vida e desfecho renal composto) foram positivos, mas seus resultados são exploratórios devido à análise estatística hierarquizada. Na análise de segurança, a medicação mostrou maior risco de hipotensão (15% x 10%) e angioedema, quando comparada à valsartana.¹⁰⁷

A análise destes resultados e o contexto da indisponibilidade de outras intervenções eficazes levaram o *Food & Drug Administration* (FDA) e, mais recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a aprovarem a ampliação de uso da sacubitril/valsartana para além da população com FE reduzida, abrangendo um conceito maior, caracterizado por uma entidade clínica única chamada “insuficiência cardíaca crônica”, porém especificando que “o benefício é mais claramente evidente nos pacientes com FE abaixo do normal”.^{108,109} O novo texto da indicação da sacubitril/valsartana na bula brasileira dá margem à subjetividade, uma vez que não especifica as limitações dos dados da população com ICfEp e o caráter exploratório das análises realizadas posteriormente à publicação original do estudo.¹⁰⁷ Neste sentido, a comunidade médica ainda entende que há uma lacuna terapêutica no manejo eficaz de pacientes com ICfEp e FE acima de 50%.

Evidência concreta de que esta necessidade médica não foi atendida pela sacubitril/valsartana é o fato da diretriz 2021 da *European Society of Cardiology* não ter recomendado o uso desta medicação em primeira linha para o tratamento de pacientes com ICfEp, considerando o seu uso apenas no grupo de pacientes com IC de FE levemente reduzida (recomendação classe IIb [eficácia menos estabelecida por meio de opinião/evidência] com nível C de evidência [consenso de opinião dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos, registros]). As recomendações para ICfEp mantiveram-se restritas ao uso de diuréticos para controle de sintomas e ao tratamento das comorbidades já que, naquela ocasião, os dados do estudo EMPEROR-Preserved ainda não tinham sido divulgados.¹¹⁰ Em 27 de Agosto de 2021, o estudo EMPEROR-*Preserved*, com desenho semelhante ao estudo EMPEROR-*Reduced*, mas voltado para a população de pacientes com IC e FE maior que 40%, foi publicado, documentando a primeira intervenção terapêutica eficaz com base em um estudo pivotal com desenho e poder estatístico adequados, mostrando redução do desfecho primário pré-especificado – morte por IC ou morte CV - para ICfEp (primeiro e único estudo que atingiu o desfecho primário de eficácia em pacientes com ICfEp). Foram incluídos 5.988 pacientes com classe funcional NYHA II a IV, com e sem diabetes tipo 2. Além disso, era necessário para inclusão: um valor de NT-proBNP >300 pg/mL em pacientes sem fibrilação atrial (FA) e >900 pg/mL em

pacientes com FA e alterações cardíacas estruturais (aumento do tamanho do átrio esquerdo ou da massa do ventrículo esquerdo) ou hospitalização por IC num período de 12 meses anteriores ao *screening*. Os pacientes receberam empagliflozina 10mg uma vez ao dia ou placebo.¹⁰²

O desfecho primário combinado foi de hospitalização por IC ou morte CV e, de forma hierárquica, teve como desfechos secundários as hospitalizações totais por IC (primeira e recorrente) e a curva de declínio da função renal. O tempo de seguimento foi de 26,2 meses. Os pacientes estudados representaram bem a população com ICfEp na prática clínica, tendo as seguintes principais características distribuídas homogeneamente nos dois grupos: 44% de mulheres, sobrepeso com índice de massa corporal (IMC) de 29 kg/m², FE média de 54% (sendo que 2/3 tinham FE acima de 50%), prevalência de 90% de hipertensão arterial e, aproximadamente, 50% de diabetes tipo 2, FA e TFG_e <60 mL/min/1.73 m².¹⁰²

Os resultados revelaram uma redução do risco relativo (RRR) de 21% (HR 0,79; IC95% 0,69-0,90; p<0,001) no desfecho primário combinado (hospitalização por IC ou morte CV) no grupo empagliflozina, o que se traduz em um número necessário para tratar (NNT) de 31. Nos desfechos secundários, houve RRR de 27% (HR 0.73; IC 95% 0.61-0.88; p<0.001) nas hospitalizações totais por IC e o ritmo de declínio da taxa de filtração glomerular estimada (TFG_e) em pacientes tratados com empagliflozina foi metade daquele encontrado nos pacientes tratados com placebo, confirmando os benefícios cardiorrenais da medicação.¹⁰²

Na análise de subgrupo pré-especificada, o resultado do desfecho primário combinado manteve-se significativo e consistente em todos os subgrupos, sem sinal de heterogeneidade nas análises que consideraram sexo, FE (40-50%, 50-60% e >60%) e presença ou ausência de diabetes, dentre outras. Além disso, a empagliflozina mostrou-se segura, apresentando um perfil de eventos adversos semelhante ao já conhecido.¹⁰²

Apesar dos recentes avanços terapêuticos na IC, a descompensação clínica é frequente e leva a quadros recorrentes de internação e considerável ônus para o sistema de saúde. Um dos fatores mais relacionados à descompensação clínica é a baixa adesão ao tratamento, o que motiva a busca por soluções que possam viabilizar um seguimento clínico mais efetivo para estes pacientes.^{103,104}

Evidências apontam que um dos melhores preditores da adesão em longo prazo é o início da medicação ainda no ambiente hospitalar, antes da alta.^{103,104} Nesse contexto, foi desenhado o estudo EMPULSE, que avaliou a eficácia e a segurança do início da empagliflozina em 530 pacientes internados por descompensação clínica da IC (a medicação foi iniciada em até 5 dias após a admissão e estabilização). Os pacientes incluídos tinham IC crônica agudizada ou novo diagnóstico de IC, com FE reduzida ou preservada. O desfecho primário combinado incluiu mortalidade, eventos relacionados à IC e qualidade de vida em 90 dias, e seu resultado foi divulgado no encontro anual da *American Heart Association* ainda em 2021. Este estudo demonstrou uma taxa de morte de 4,2% no grupo de intervenção em comparação com 8,3% no

grupo placebo. A taxa de eventos de IC para o grupo intervenção foi de 10,6%, em comparação com 14,7% no grupo placebo. A análise de subgrupos do benefício clínico composto de morte também mostrou efeitos consistentes da empagliflozina, incluindo as comparações entre aqueles com IC crônica agudizada ou novo diagnóstico de IC, com FE menor ou maior que 40%, ou com ou sem diabetes mellitus. O tempo até a morte por todas as causas ou primeiro evento de IC foi reduzido em 35% (HR = 0,65, IC 95% 0,4–0,99; p = 0,042). A diferença média ajustada por placebo para o desfecho de qualidade de vida no dia 90 foi de 4,5 pontos (IC 95% 0,3–8,6; p = 0,0347). Os eventos adversos que ocorreram foram semelhantes nos grupos de intervenção e placebo. Os pacientes tratados com empagliflozina durante a hospitalização tiveram 36% mais chances de experimentar um benefício clínico em comparação aos pacientes que receberam placebo.¹⁰⁵

O estudo EMPULSE contribui para o aumento do corpo de evidências dos inibidores de SGLT-2 na terapia de IC, pois foi o primeiro estudo a testar pacientes internados com IC descompensada, independentemente da FE ou do status de diabetes mellitus. O início de empagliflozina versus placebo em pacientes hospitalizados por IC aguda resultou em benefício clínico significativo em 90 dias, menos mortes ou eventos de IC, melhora na qualidade de vida e maior redução no peso corporal, com perfil de segurança favorável.¹⁰⁵

2.13 Discussão

As evidências sobre a eficácia e a segurança de 10mg uma vez ao dia de empagliflozina em relação ao tratamento usual isolado estão baseadas nos dados dos estudos *EMPEROR-Reduced*, *EMPA-RESPONSE-AHF*, *EMPIRE-HF*, *EMPIRE HF Renal*, *EMPERIAL* e *EMPATROPISM*. Os achados se aplicam a uma população com idade acima de 50 anos, com ICFer NYHA I-IV (em sua maioria, pacientes com NYHA II, população alvo deste dossiê), fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou inferior, crônica ou aguda com comorbidades cardiovasculares, metabólicas e/ou renais (DM2, fibrilação atrial, hipertensão, DRC, doença isquêmica do coração, infarto do miocárdio, AVC, DPOC e câncer) e TFGe <60 mL/min/1,73 m².

O uso de empagliflozina apresentou evidências da eficácia e da segurança clínica em relação aos números de hospitalizações por IC, mortalidade, eventos adversos, qualidade de vida (mesmo após 3 meses e 8 meses do uso da medicação) e TFGe. Esses mesmos benefícios foram observados em pacientes sem sobrecarga de volume (SV), com ou sem DRC, pré-diabéticos, na presença ou ausência de DM2.

Especificamente, o subgrupo de pacientes com DRC também se beneficiou do uso de empagliflozina, demonstrando resultados positivos em relação ao número de hospitalizações por IC e morte por causas

cardiovasculares. Além disso, 12 semanas de tratamento com empagliflozina favoreceram a TFGe e medida (principalmente após 4 semanas de uso), volume extracelular estimado e volume de plasma estimado.

Alguns estudos incluídos apresentam algumas limitações metodológicas que os classificaram em alguns domínios com risco de viés incerto ou alto risco de viés devido à ausência de descrição do método de alocação, descrição de desistências e detalhes sobre o número de pacientes incluídos na análise e informação relatada sobre o avaliador de resultados. Contudo, a partir da avaliação pela ferramenta GRADE pode-se concluir que os ECRs incluídos nessa RS apresentam certeza dos achados de alto a moderado, o que significa que o verdadeiro efeito está provavelmente próximo ou é semelhante ao efeito estimado.

Os estudos em andamento protocolados no *clinicaltrials.gov* focarão em pacientes com IC que tiveram infarto do miocárdio. Estes estudos também poderão favorecer a inserção da empagliflozina em uma população específica com riscos cardiovasculares importantes e com contribuição relevante para a prática clínica e academia científica.

Apesar da ausência de recomendação da incorporação da empagliflozina em pacientes com ICFe, em função da recém aprovação regulatória em todo o mundo, os estudos demonstraram que a empagliflozina é um tratamento eficaz e seguro para pacientes com ICFe com comorbidades metabólicas, cardiovasculares e renais e melhora a qualidade de vida desses pacientes, reduzindo hospitalização por IC ou morte CV, principalmente para os classificados com classe funcional NYHA II. Além dos benefícios mencionados, a prevenção de eventos adversos e promoção de qualidade de vida com o uso desta medicação favorecem os sistemas de saúde, uma vez que estes pacientes possivelmente farão menos uso dos recursos em saúde para tratamento destas questões coadjuvantes à medicação.

3. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

3.1 Pergunta de Pesquisa

A Tabela 10 ilustra a descrição da pergunta de pesquisa da avaliação econômica de empagliflozina. O desenvolvimento da análise seguiu as orientações da Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (63).

Tabela 10. Pergunta de Pesquisa da Avaliação Econômica

Questão Genérica	
Realizar a incorporação de empagliflozina é custo-efetiva?	
Questão Específica	
Qual é a razão de custo – efetividade incremental, considerando o horizonte temporal de 30 anos e a perspectiva do Sistema Único de Saúde em incorporar empagliflozina no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, classe funcional NYHA II	
Construção da Questão	
População em estudo	Pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, classe funcional NYHA II
Intervenção	Empagliflozina
Comparadores	Sacubitril/valsartana
Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade; número de hospitalizações evitadas
Perspectiva	SUS – Sistema Único de Saúde
Horizonte temporal	30 Anos
Metodologia do modelo	Sobrevida particionada
Ciclo	1 mês (30,44 dias)
Taxa de desconto	5% nos custos e nos efeitos

3.2 Tecnologias:

Intervenção : Empagliflozina

Comparador: Sacubitril/valsartana – tecnologia disponível no SUS para pacientes com ICFer e classe funcional NYHA II.

3.3 Tipo de Análise Econômica

Com base no estudo de fase III *EMPEROR-Reduced*, que descreve os desfechos cardíacos e renais relacionados à administração de empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca, e nos objetivos desta avaliação econômica, optou-se pela criação de um modelo de custo-utilidade e custo-efetividade,

cujos resultados serão apresentados na forma de custo incremental por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e número de hospitalizações evitadas (53).

3.4 Efetividade

O parâmetro QALY foi escolhido como um dos critérios para estabelecer a relação entre a efetividade das terapias analisadas e os benefícios proporcionados aos pacientes. Com base nos custos relacionados às terapias avaliadas, calculados através da estimativa de custos necessários à manutenção do tratamento, dentre os quais destacam-se os custos diretos com medicações, recursos médicos e manejo de eventos adversos, pôde-se estabelecer a relação entre custos e benefícios que foi mensurado através do cálculo da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), exibido na Equação 1.

Equação 1. Cálculo da Razão de Custo-Efetividade Incremental

$$RCEI = \frac{Custo_{Intervenção} - Custo_{Comparador}}{Efetividade_{Intervenção} - Efetividade_{Comparador}}$$

A Equação 1 considera os custos presentes no numerador medidos em BRL (Reais Brasileiros) e a efetividade presente no denominador em QALY.

Outro indicador importante é o custo por hospitalizações evitadas, uma vez que uma redução no número de internações irá contribuir com a manutenção da qualidade de vida dos pacientes, além de reduzir de maneira considerável os custos envolvidos no tratamento. A Equação 2 demonstra o cálculo deste indicador que, no numerador, considera a diferença de custos medidos em BRL, e no denominador, a diferença entre o número de hospitalizações ocorridas durante o horizonte temporal proposto no braço de tratamento que investiga determinado comparador e o número de hospitalizações ocorridas sob as mesmas condições no braço de tratamento que estuda a intervenção.

Equação 2. Cálculo do Custo por Hospitalizações Evitadas (CHE)

$$CHE = \frac{Custo_{Intervenção} - Custo_{Comparador}}{Hospitalizações_{Comparador} - Hospitalizações_{Intervenção}}$$

3.5 Estrutura do Modelo

O modelo é baseado na estrutura de sobrevivência particionada com dois estados de saúde mutuamente excludentes: Insuficiência Cardíaca e Morte (Figura 12).

O modelo prevê que a hipotética coorte de pacientes inicia a simulação no estado de insuficiência cardíaca no qual o indivíduo permanecerá até o estado de morte, a relação entre os estados é possível através da extrapolação da curva de mortalidade total (CMT) publicada pelo estudo *EMPEROR-Reduced* para os braços de estudo de empagliflozina e tratamento usual isolado (placebo de empagliflozina) (53).

As relações estabelecidas entre os estados de saúde e as CMTs publicadas pelo estudo *EMPEROR-Reduced* são apresentadas na Equação 3 e na Equação 4, nas quais o símbolo $\equiv$ indica equivalência.

Equação 3. Relação matemática para estimar o número de pacientes no estado de saúde insuficiência cardíaca.

$$\text{Insuficiência Cardíaca} \equiv 1 - CMT$$

Equação 4. Relação matemática para estimar o número de pacientes no estado de saúde correspondente à morte.

$$\text{Morte} \equiv CMT$$

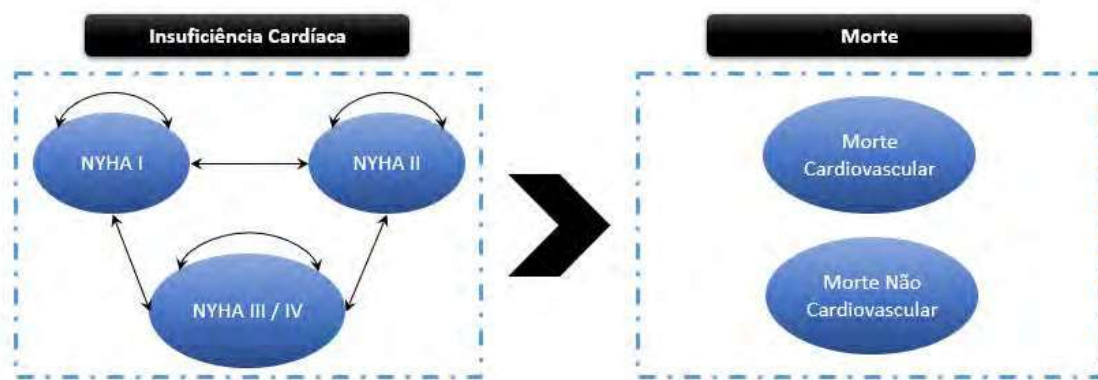


Figura 12. Estrutura do modelo de custo-efetividade

É possível segmentar o estado Insuficiência Cardíaca de acordo com a gravidade dos sintomas, tal segmentação tem como base a escala proposta pela *New York Heart Association* (NYHA) e se baseia no grau de tolerância dos pacientes a determinados esforços físicos, variando desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas em estado de repouso (28).

Os pacientes regredem ou progridem de uma classe funcional para outra de acordo com o nível de sucesso ou não do tratamento proposto, a partir dos dados individuais dos pacientes participantes do estudo *EMPEROR-Reduced* (53), foi possível desenvolver matrizes de Markov que preveem a possibilidade de transição entre uma classe funcional e outra em um intervalo de um mês, tais matrizes variam de acordo com o tempo em que o paciente permanece em tratamento. A análise do estudo propõe três diferentes matrizes de Markov que foram aplicadas ao modelo e são apresentadas pelas Tabela 11 a Tabela 13. Devido ao número baixo número de pacientes que transitaram de NYHA III para NYHA IV, estes foram agrupados como pacientes presentes na classe NYHA III.

Tabela 11. Matriz de Markov – Classe funcional NYHA – Até 3 meses de tratamento

De / Para	NYHA I	NYHA II	NYHA III / IV
NYHA I	0,8697	0,1250	0,0053
NYHA II	0,0501	0,9281	0,0218
NYHA III / IV	0,0087	0,2650	0,7263

Tabela 12. Matriz de Markov – Classe funcional NYHA – Entre 4 e 8 meses de tratamento

De / Para	NYHA I	NYHA II	NYHA III / IV
NYHA I	0,9370	0,0600	0,0030
NYHA II	0,0171	0,9721	0,0108
NYHA III / IV	0,0000	0,0520	0,9480

Tabela 13. Matriz de Markov – Classe funcional NYHA – A partir de 9 meses de tratamento

De / Para	NYHA I	NYHA II	NYHA III / IV
NYHA I	0,9538	0,0444	0,0018
NYHA II	0,0123	0,9770	0,0108
NYHA III / IV	0,0007	0,0583	0,9410

Em relação ao estado de morte, este foi subdividido em mortes cardiovasculares e mortes não cardiovasculares com o intuito de entender a relação dos fármacos com a prevenção da morte decorrente de complicações relacionadas a problemas no sistema circulatório. O estudo *EMPEROR-Reduced* divulgou uma curva de mortes cardiovasculares (CMC) e por meio desta e da CMT foi possível estimar uma curva de mortalidade não cardiovascular (CMNM) conforme a Equação 5 (53).

Equação 5. Relação matemática para estimar o número de pacientes no estado de saúde correspondente à morte não cardiovascular.

$$CMNC \equiv CMT - CMC$$

O modelo ainda estima ao longo do tempo a probabilidade de um paciente ser hospitalizado e/ou a probabilidade deste migrar para um estágio de doença crônica renal grave, no qual necessita ser submetido a processos de diálise peritoneal ou hemodiálise, podendo ser posteriormente encaminhado à realização de um transplante renal. Ambas as probabilidades são baseadas nos estudos *EMPEROR-Reduced* e *PARADIGM-HF*, sendo consideradas constantes no decorrer do tempo (53,64).

Para contemplar todos os comparadores previamente citados, foram propostos dois braços de estudo:

- Empagliflozina, cujos dados da curva de mortalidade, probabilidade de progressão para doença crônica renal grave e hospitalização são obtidos através do estudo *EMPEROR-Reduced* (53);
- Sacubitril/valsartana no qual as curvas de mortalidade cardiovascular e probabilidade de hospitalização foram obtidas através de dados de uma comparação de tratamento indireta apresentada na RSL (86), entre os estudos *EMPEROR-Reduced* e *PARADIGM – HF* por meio da técnica de Meta Análise em Rede a qual resultou em um valor de *hazard ratio* entre empagliflozina e sacubitril/valsartana, enquanto que a curva de mortes totais foi obtida via comparação indireta de tratamentos através da técnica de Bucher, utilizando-se como âncora o braço placebo dos estudos supracitados, resultando também em um *hazard ratio* entre empagliflozina e sacubitril/valsartana. Por fim a probabilidade de progressão para doença renal crônica grave em pacientes tratados com sacubitril/valsartana foi obtida através do estudo *PARADIGM – HF* (53,64).

Para a construção das CMT e CMC do braço sacubitril/valsartana foram aplicados os *hazard ratios* previamente citados sob as respectivas curvas de empagliflozina.

Uma vez que a probabilidade de hospitalização foi considerada constante ao longo do tempo, o *hazard ratio* referente à hospitalização entre empagliflozina e sacubitril/valsartana foi considerado um risco relativo e aplicado à probabilidade de hospitalização do braço empagliflozina, obtendo-se assim a probabilidade de hospitalização referente ao braço sacubitril/valsartana.

Em relação à probabilidade de progressão para doença renal crônica grave, ao passo que esta foi considerada constante ao longo do tempo, os *hazard ratios* referentes à progressão para doença renal crônica grave entre empagliflozina e placebo e entre sacubitril/valsartana e placebo, publicados respectivamente pelos estudos *EMPEROR-Reduced* e *PARADIGM – HF*, foram considerados como valores de risco relativo e aplicados à probabilidade de progressão para doença renal crônica grave divulgada pelo estudo *EMPEROR-Reduced* para o braço de tratamento placebo, obtendo-se assim, a probabilidade de progressão para doença renal crônica grave para os braços empagliflozina e sacubitril/valsartana (53,64).

Em relação à transição temporal, o modelo considera ciclos mensais (30,44 dias), nos quais estima os custos e benefícios clínicos de cada terapia. Dentre os custos de interesse do SUS, estão a aquisição de medicamentos, execução e acompanhamento de terapias complementares, acompanhamento e tratamentos adicionais relacionados ao manejo de hospitalizações e evolução da doença renal crônica, além de cuidados com possíveis eventos adversos relacionados ao ciclo global de tratamento.

3.6 Dados clínicos

Visão Geral

Os estudos *EMPEROR-Reduced* e *PARADIGM-HF* forneceram os principais dados clínicos utilizados neste estudo, a seguir são apresentados os dados utilizados e suas respectivas referências:

Em relação ao braço sacubitril/valsartana, a CMT e a CMC foram obtidas através da aplicação sob as curvas do braço empagliflozina de *hazard ratios* obtidos respectivamente pela técnica de comparação indireta. A probabilidade de hospitalização para o braço sacubitril/valsartana foi obtida através também pela meta análise em rede (86).

A probabilidade de migração para o quadro de doença renal crônica grave para o braço empagliflozina foi obtida através dos dados do estudo *EMPEROR-Reduced*, assim como a mesma probabilidade relacionada ao braço sacubitril/valsartana foi obtida por meio do estudo *PARADIGM-HF* (53,64);

Os valores de utilidade por classe funcional e subdivisões do estado de saúde “Insuficiência Cardíaca”, foram obtidos por meio da revisão sistemática proposta por Tanna e colaboradores (7). Um valor de desutilidade foi proposto para estimar a perda de qualidade de vida em pacientes hospitalizados, tal valor foi obtido com base nos dados do estudo *EMPEROR-Reduced* (53).

A idade dos pacientes que ingressam no modelo foi calculada de acordo com a média dos participantes do estudo *EMPEROR-Reduced* de 66,8 anos (53).

Extrapolação das curvas de estudo

Para atender o horizonte temporal de 30 anos proposto no modelo, foi necessário extrapolar as CMT e CMC apresentadas pelo estudo *EMPEROR-Reduced* para os braços empagliflozina e cuidado usual isolado. Foram utilizadas as curvas paramétricas exponencial, log-normal, log-logística, Gompertz, Weibull e gama generalizada e comparadas utilizando os seguintes critérios:

- Critério de informação Akaike (AIC, do inglês, *Akaike information criterion*) e critério de informação bayesiana (BIC, do inglês, *Bayesian information criterion*) – menores valores AIC/BIC indicam um melhor ajuste estatístico.
- Uma inspeção visual das curvas propostas – as curvas do modelo de sobrevida foram sobrepostas a curvas Kaplan-Meier para avaliar o quão próximo os dados do modelo coincidiram com as estimativas não paramétricas observadas de sobrevida.

- Plausibilidade clínica, ou seja, as curvas também foram avaliadas com relação a sua plausibilidade clínica em relação ao tempo.

Curvas de Mortalidade Total

Os modelos que apresentam as curvas paramétricas utilizadas para extrapolação de dados do estudo *EMPEROR-Reduced* referentes à CMT para os braços empagliflozina e cuidado usual isolado são respectivamente apresentados nas Figuras 13 e na 14, enquanto a Tabela 15 demonstra os valores de AIC e BIC encontrados.

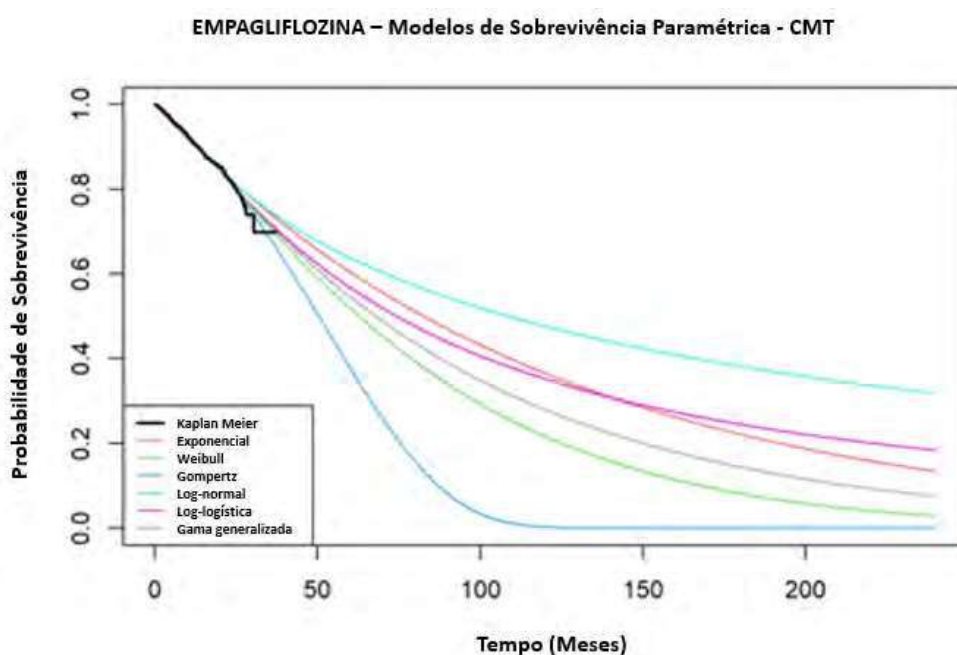


Figura 13. Modelos de Sobrevivência Paramétrica - CMT - Empagliflozina - *EMPEROR-Reduced*

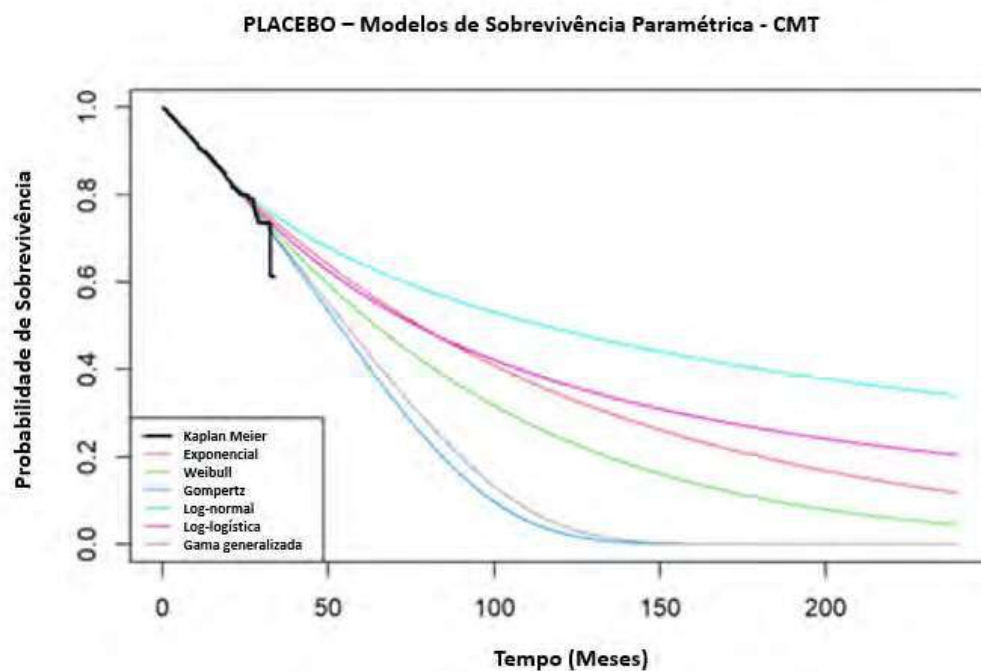


Figura 14. Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMT - Placebo - *EMPEROR-Reduced*

Tabela 14. Valores de AIC e BIC - Modelos de Sobrevivência Paramétrica - CMT - EMPEROR -*Reduced*

Distribuição	Empagliflozina		Placebo	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	4.582,3	4.587,9	4.861,5	4.867,1
Gama generalizada	4.575,2	4.591,8	4.859,8	4.876,4
Gompertz	4.575,7	4.586,7	4.858,7	4.869,7
Log-logística	4.573,7	4.584,8	4.858,7	4.869,7
Log-normal	4.577,3	4.588,4	4.865,7	4.876,8
Weibull	4.573,3	4.584,3	4.857,9	4.869,0

De acordo com os dados da Tabela 145, os modelos paramétricos que consideram a distribuição log-logística e Weibull seriam os mais adequados de acordo com o critério de menor AIC/BIC, entretanto analisando a Figura 13 e a Figura 14 é possível observar que o modelo que considera a distribuição log-logística estima uma sobrevivência de cerca de 30% dos pacientes após 30 anos, uma vez que o modelo prevê que os pacientes iniciem o tratamento com 66,84 anos, tal resultado se distancia da realidade clínica, deste modo o modelo Weibull foi considerado mais adequado para o propósito deste projeto.

Curvas de Mortalidade Cardiovascular

Os modelos que apresentam as curvas paramétricas utilizadas para extrapolação de dados do estudo EMPEROR-*Reduced* referentes à CMC para os braços empagliflozina e cuidado usual isolado são respectivamente ilustrados nas Figuras 15 e 16, por sua vez, a Tabela 15 resume os respectivos valores de AIC e BIC encontrados.

EMPAGLIFLOZINA – Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMC

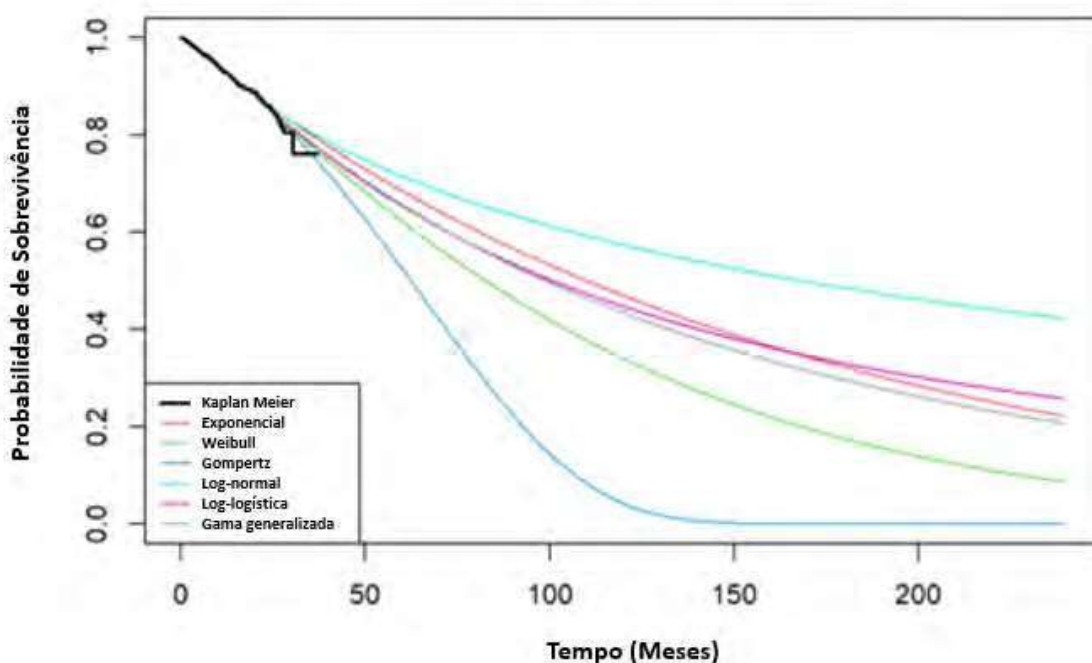


Figura 15. Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMC - Empagliflozina - *EMPEROR-Reduced*

PLACEBO – Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMC

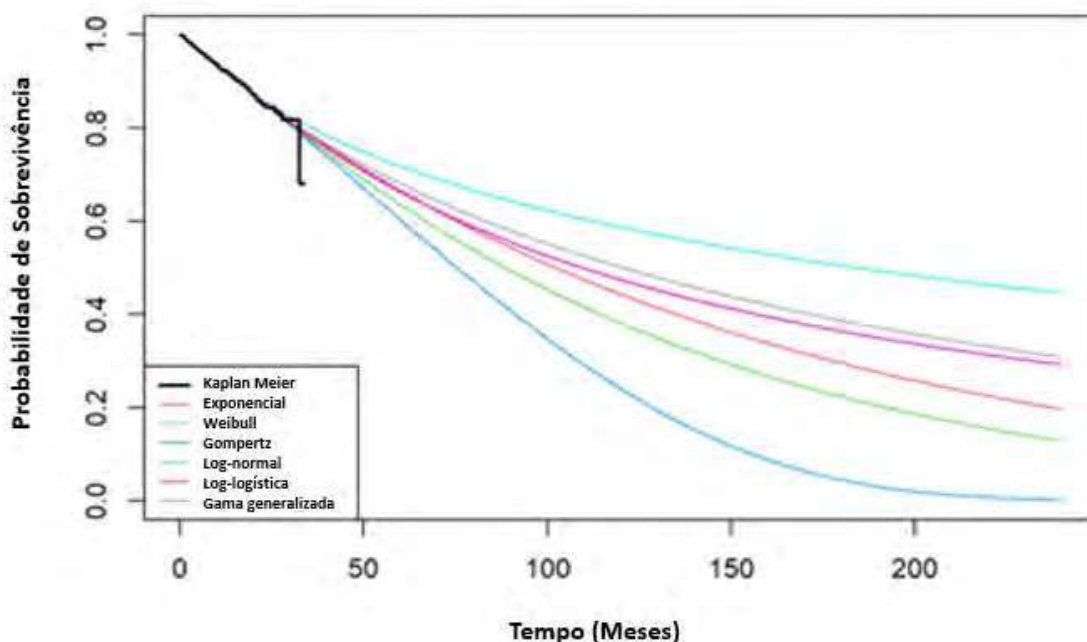


Figura 16. Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMC - Placebo - *EMPEROR-Reduced*

Tabela 15. Valores de AIC e BIC - Modelos de Sobrevida Paramétrica - CMC - *EMPEROR-Reduced*

Distribuição	Empagliflozina		Placebo	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	3.548,9	3.554,5	3.803,5	3.809,0
Gama generalizada	3.546,6	3.563,2	3.805,2	3.821,7
Gompertz	3.546,5	3.557,6	3.804,6	3.815,7
Log-logística	3.544,9	3.555,9	3.803,8	3.814,8
Log-normal	3.546,9	3.557,9	3.804,8	3.815,8
Weibull	3.544,8	3.555,8	3.803,8	3.814,9

Com base na Tabela 15, os modelos paramétricos que utilizam as distribuições exponencial, log-logística e Weibull seriam os mais adequados de acordo com o critério de menor AIC/BIC, entretanto analisando a Figura 15 e a Figura 16 é possível observar que o modelo que considera tanto a distribuição exponencial quanto a log-logística preveem que cerca de 30% dos pacientes irão sobreviver após 30 anos, o que assim como discutido no tópico anterior não é clinicamente provável, deste modo um perfil de sobrevivência mais conservador como o apresentado pelo modelo Weibull foi considerado o que representará melhor a realidade estudada.

Dados de interesse clínico

Uma vez que não foram encontrados estudos que comparem diretamente empagliflozina com sacubitril/valsartana, metodologias de comparação de tratamento indireta (CTI) foram utilizadas conforme descritas na sessão 2.8.2 deste documento. As medidas de associação assim como as metodologias propostas e os dados obtidos por meio destas são apresentadas na Tabela 16.

Tabela 16. Dados de interesse clínico obtidos por meio de CTIs(87)

Dado	Intervenção (estudo)	Comparador (estudo)	Hazard Ratio (IC 95%)
CMT	empagliflozina (<i>EMPEROR -Reduced</i>)	Sacubitril/valsartana (<i>PARADIGM-HF</i>)	1,14 (0,92 – 1,41)
CMC	empagliflozina (<i>EMPEROR -Reduced</i>)	Sacubitril/valsartana (<i>PARADIGM-HF</i>)	1,19 (0,93 – 1,52)
Probabilidade de Hospitalização	empagliflozina (<i>EMPEROR -Reduced</i>)	Sacubitril/valsartana (<i>PARADIGM-HF</i>)	0,90 (0,73 – 1,11)

CMT: Curva de Mortalidade Total; CMC: Curva de Mortalidade Cardiovascular.

Os demais dados de interesse clínico descritos na sessão 3.5 são resumidos na Tabela 17.

Tabela 17. Dados de interesse clínico

Dado	Intervenção (estudo)	Comparador (estudo)	Medida de Associação	Valor (Min – Max)	Referência
Probabilidade de Migração para Doença Renal Crônica	empagliflozina (EMPEROR - <i>Reduced</i>)	placebo (EMPEROR - <i>Reduced</i>)	Risco Relativo	0,50 (0,32 – 0,77)	(53)
Probabilidade de Migração para Doença Renal Crônica	sacubitril/valsartana (PARADIGM-HF)	placebo (PARADIGM-HF)	Risco Relativo	0,86 (0,65 – 1,13)	(64)
Utilidade NYHA I	-	-	-	0,814 (0,611 – 1,018)	(67)
Utilidade NYHA II	-	-	-	0,814 (0,611 – 1,018)	(67)
Utilidade NYHA III / IV	-	-	-	0,676 (0,507 – 0,845)	(67)
Desutilidade Hospitalização	-	-	-	-0,246 (-0,185 – -0,308)	(53)

Eventos adversos

A seleção dos principais eventos adversos (EA) de grau 3 ou superior relacionados ao tratamento foi obtida por meio do apêndice do estudo *EMPEROR-Reduced*, enquanto a taxa de incidência de cada EA para o braço empagliflozina foi obtida através dos dados publicados no portal *Clinical Trials*, registro NCT03057977 referente ao estudo *EMPEROR-Reduced* e para o braço sacubitril/valsartana obtido através do registro NCT01035255 referente ao estudo *PARADIGM-HF* (68,69). Para adequar a probabilidade de ocorrência de determinado evento adverso a cada ciclo do modelo foi necessário converter a probabilidade de ocorrência do evento durante o tempo de duração do estudo clínico para a probabilidade de ocorrência em um mês, tal conversão pode ser entendida através da Equação 6 (70).

Equação 6. Conversão de probabilidade de ocorrência de EAs

$$P_{ciclo} = 1 - e^{\frac{\ln(1-P_{estudo})}{T_{estudo}} * T_{ciclo}}$$

Onde:

P_{ciclo} = Probabilidade de ocorrência durante o período do ciclo (%)

P_{estudo} = Probabilidade de ocorrência durante o período do estudo (%)

T_{ciclo} = Período correspondente à duração de um ciclo (meses)

T_{estudo} = Período correspondente à duração do estudo (meses)

De acordo com os dados dos estudos *EMPEROR-Reduced* e *PARADIGM-HF*, foram considerados como T_{estudo} os respectivos valores de 16 e 27 meses, conforme parâmetro publicado correspondente à mediana destes estudos. Deste modo, a Tabela 18 informa os EAs e suas respectivas incidências por ciclo e por braço de tratamento.

Tabela 18. Incidência de EAs - Grau 3 ou superior - por ciclo

Evento Adverso	Empagliflozina	sacubitril/valsartana
	Probabilidade de Ocorrência por Ciclo	
Infecção Urinária	0,05%	0,04%
Fratura Óssea	0,09%	0,05%
Hipoglicemia	0,02%	0,01%
Hipotensão	0,05%	0,05%

3.7 Mensuração e custeio de recursos

Medicamentos

Os custos relacionados aos medicamentos foram obtidos através do valor médio de aquisição divulgado pelo portal Painel de Preços do Ministério da Economia das informações de compras disponíveis até 18 de julho de 2021 (71), a posologia e a definição dos esquemas terapêuticos para cada braço de tratamento foram baseadas nas Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida, conforme disponibilidade de medicamentos no RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), publicadas pelo Ministério da Saúde (72).

O preço na CMED da empagliflozina (Jardiance®) para a apresentações de 10mg com 30 comprimidos é de R\$ 196,01, considerando o Preço Fábrica (PF) com 18% de ICMS e incidência de 12% de PIS/Cofins válido a partir de 01 de abril de 2021. Para a presente análise econômica, considerou o preço do medicamento de R\$134,55, sem impostos, para a referida apresentação, pois o produto possui as características necessárias para a inclusão do princípio ativo empagliflozina 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 e, após incorporação ao SUS, 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.

Visto o impacto que a insuficiência cardíaca tem na sociedade, sendo a doença cardiovascular que mais hospitaliza no país e sabendo que a decisão da incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde deve ser balizada por referenciais técnicos e sociais, sem ignorar a sustentabilidade do sistema público de

saúde, a Boehringer Ingelheim fica à disposição para discutir esses e outros aspectos necessários da proposta para viabilizar a incorporação da empagliflozina ao SUS.

Os dados referentes aos medicamentos são apresentados na tabela 19.

Tabela 19. Medicamentos - Custo por Ciclo

Medicamento	Posologia	Custo por Comprimido	Custo por dia	Custo por Ciclo*	Referência***
Sacubitril/valsartana	103 mg (2x ao dia)	R\$ 2,24**	R\$ 4,47	R\$ 136,21	(71,72)
Empagliflozina	10 mg (1x ao dia)	R\$ 4,49	R\$ 4,49	R\$ 136,52	-

*Ciclo de 30,44 dias

** preço extraído do BPS, porém, calculado para retirada dos impostos incidentes para que esteja na mesma base fiscal que empagliflozina, considerando a plausibilidade de sacubitril/valsartana ser incluído na atualização do Anexo do Decreto nº 3.803/01 e no Convênio ICMS 87/02.

*** preços extraídos em julho de 2021

De acordo com as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida, cada braço de tratamento é composto por um esquema terapêutico triplo formado por um Antagonista da Aldosterona, um Beta Bloqueador e o medicamento que caracteriza o braço estudado (Empagliflozina ou Sacubitril/valsartana). Nos casos em que mais de um representante de certa categoria de medicamento estava disponível no RENAME, foi considerado como base para o cálculo do custo por braço de tratamento, o custo médio entre os medicamentos disponíveis por categoria. A Tabela 20 resume estes dados.

Tabela 20. Medicamentos - Custo por Ciclo por Braço de Tratamento

Braço de Tratamento / Custos por Ciclo	Beta Bloqueador	Antagonista Aldosterona	Sacubitril/ Valsartana	Empagliflozina	Total por Ciclo	Referência
Sacubitril/valsartana	R\$ 14,73	R\$ 10,08	R\$ 136,21		R\$ 161,02	(71,72)
Empagliflozina	R\$ 14,73	R\$ 10,08		R\$ 136,52	R\$ 161,33	(71,72)

Monitoramento e Acompanhamento

Os recursos relacionados ao monitoramento e ao acompanhamento de pacientes com insuficiência cardíaca tais como consultas, exames laboratoriais e exames de imagem foram mensurados de acordo com as orientações do Manual de Insuficiência Cardíaca proposto pela Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (73) e das Diretrizes Brasileiras de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (28), além disso, devido à íntima relação dos cuidados com a insuficiência cardíaca com a manutenção da saúde renal, foram levadas em consideração as Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde (74). Os custos relacionados a estes recursos foram estabelecidos conforme as informações disponibilizadas pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (75). Estas informações são resumidas na Tabela 21.

Tabela 21. Recursos Médicos - Monitoramento e Acompanhamento - Custo por Ciclo

Recurso	Periodicidade	Valor Unitário	Valor por Ciclo	Referência - Recurso	Referência - Custos
Consulta Médica	Trimestral	R\$ 10,00	R\$ 3,33	(73)	(75)
Ecocardiograma	Semestral	R\$ 39,60	R\$ 6,60	(73)	(75)
Eletrocardiograma	Semestral	R\$ 5,15	R\$ 0,86	(73)	(75)
Radiografia de Tórax (PA + Inspiração + Expiração + Lateral)	Semestral	R\$ 14,32	R\$ 2,39	(73)	(75)
Monitoração Ambulatorial de Pressão Arterial (M.A.P.A)	Semestral	R\$ 10,07	R\$ 1,68	(28)	(75)
Teste da Caminhada de 6 Minutos	Semestral	R\$ 2,78	R\$ 0,46	(28)	(75)
Dosagem de Peptídeos Natriuréticos Tipo B (BNP e NT-PROBNP)	Semestral	R\$ 27,00	R\$ 4,50	(28)	(75)
Hemograma Completo	Semestral	R\$ 4,11	R\$ 0,69	(73)	(75)
Dosagem de Sódio	Semestral	R\$ 1,85	R\$ 0,31	(73)	(75)
Perfil Lipídico	Semestral	R\$ 2,25	R\$ 0,38	(73)	(75)
Dosagem de Hormônio Tireoestimulante - TSH (Função Tireoidiana)	Semestral	R\$ 8,96	R\$ 1,49	(73)	(75)
Dosagem de Bilirrubina Total e Frações	Semestral	R\$ 2,01	R\$ 0,34	(73)	(75)
Dosagem de Gama-Glutamil-Transferase (Gama GT)	Semestral	R\$ 3,51	R\$ 0,59	(73)	(75)
Dosagem de Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO)	Semestral	R\$ 2,01	R\$ 0,34	(73)	(75)
Dosagem de Transaminase Glutâmico-Piruvica (TGP)	Semestral	R\$ 2,01	R\$ 0,34	(73)	(75)
Eletroforese de Proteínas	Semestral	R\$ 4,42	R\$ 0,74	(73)	(75)
Creatinina Sérica	Mensal	R\$ 1,85	R\$ 1,85	(73,74)	(75)
Dosagem de Ureia	Mensal	R\$ 1,85	R\$ 1,85	(74)	(75)
Dosagem de Cálcio	Mensal	R\$ 1,85	R\$ 1,85	(74)	(75)
Hematócrito	Mensal	R\$ 1,53	R\$ 1,53	(74)	(75)
Hemoglobina Glicada	Mensal	R\$ 7,86	R\$ 7,86	(73)	(75)
Dosagem de Potássio	Mensal	R\$ 1,85	R\$ 1,85	(73,74)	(75)
Dosagem de Proteínas (Urina 24 Horas)	Trimestral	R\$ 2,04	R\$ 0,68	(74)	(75)
Dosagem de Ferritina	Trimestral	R\$ 15,59	R\$ 5,20	(73,74)	(75)
Dosagem de Transferrina	Trimestral	R\$ 4,12	R\$ 1,37	(73,74)	(75)
Fosfatase Alcalina (FA)	Trimestral	R\$ 2,01	R\$ 0,67	(73,74)	(75)

Recurso	Periodicidade	Valor Unitário	Valor por Ciclo	Referência - Recurso	Referência - Custos
Dosagem de Paratormonio (PTH)	Trimestral	R\$ 43,13	R\$ 14,38	(74)	(75)
Gasometria	Trimestral	R\$ 2,78	R\$ 0,93	(74)	(75)
Dosagem de 25 Hidroxivitamina D	Semestral	R\$ 15,24	R\$ 2,54	(74)	(75)
Anti-HBS	Anualmente	R\$ 18,55	R\$ 1,55	(74)	(75)
Anti-HCV	Anualmente	R\$ 18,55	R\$ 1,55	(74)	(75)
HBSAG	Anualmente	R\$ 18,55	R\$ 1,55	(74)	(75)
Teste Rápido para Detecção de Infecção pelo HIV	Anualmente	R\$ 1,00	R\$ 0,08	(74)	(75)
Ultrassonografia de Aparelho Urinário	Anualmente	R\$ 24,20	R\$ 2,02	(74)	(75)
Total			R\$ 74,30		

Hospitalizações

Os dados relacionados aos recursos necessários para atender pacientes em eventuais hospitalizações foram baseados no trabalho de Araújo e colaboradores, cujo projeto buscou determinar os custos da insuficiência cardíaca no SUS (76). Os custos foram estimados com base na tabela SIGTAP (75). Os recursos estimados para atender pacientes internados com insuficiência cardíaca são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Hospitalizações - Custo por Ciclo

Recurso	Quantidade Média por Paciente por Ano	Custo Unitário	Custo por Ciclo	Referência - Recurso	Referência - Custos
Aferição de Pressão Arterial	23,20	R\$ 0,00	R\$ 0,00	(73)	(75)
Ajuda de Custo Para Alimentação / Pernoite de Paciente	19,30	R\$ 24,75	R\$ 39,81	(73)	(75)
Atendimento a Paciente sob Cuidados Prolongados por Enfermidades Cardiovasculares	23,20	R\$ 74,75	R\$ 144,52	(73)	(75)
Atendimento de Urgência com Observação até 24 horas em Atenção Especializada	19,30	R\$ 12,47	R\$ 20,06	(73)	(75)
Atendimento Fisioterapêutico em Paciente com Transtorno Clínico Cardiovascular	23,20	R\$ 4,67	R\$ 9,03	(28)	(75)
Atendimento Médico em Unidade de Pronto Atendimento	19,30	R\$ 11,00	R\$ 17,69	(28)	(75)
Consulta Médica	23,20	R\$ 10,00	R\$ 19,33	(73)	(75)
Diária de Unidade de Terapia Intensiva Adulto	3,90	R\$ 508,63	R\$ 165,30	(73)	(75)
Dosagem de Peptídeos Natriuréticos Tipo B (BNP e NT-PROBNP)	6,64	R\$ 27,00	R\$ 14,95	(73)	(75)
Ecocardiograma	6,64	R\$ 39,60	R\$ 21,92	(73)	(75)
Eletrocardiograma	6,64	R\$ 5,15	R\$ 2,85	(73)	(75)
Hemograma Completo	6,64	R\$ 4,11	R\$ 2,28	(73)	(75)
Radiografia de Tórax (PA + Inspiração + Expiração + Lateral)	6,64	R\$ 14,32	R\$ 7,93	(73)	(75)
Tratamento de Insuficiência Cardíaca	6,64	R\$ 699,46	R\$ 387,20	(73)	(75)
Total por Ciclo			R\$ 852,86		
Total por Hospitalização			R\$ 1.540,65		

Manutenção do Sistema Renal

De acordo com as Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde (74), pacientes que evoluem para o quadro grave da doença necessitam se submeter a procedimentos de diálise peritoneal, hemodiálise e/ou transplante de rim para que a deficiência do sistema renal não comprometa a saúde do indivíduo. Uma vez que os fatores definem a elegibilidade e a frequência a qual cada paciente irá se submeter a tais procedimentos e ainda a existência de uma fila pré-transplante, foram propostas as seguintes premissas:

- 7,7% dos pacientes que evoluem para a doença renal crônica grave se submeterão a procedimentos de diálise peritoneal e 92,3% dos pacientes farão hemodiálise a uma frequência de 3 vezes por semana (106).
- Atualmente, segundo os dados do Ministério da Saúde, a duração média da fila de um transplante renal é de aproximadamente 18 meses, deste modo, considerou-se que um determinado paciente após desenvolver a doença renal crônica grave irá ser submetido à diálise peritoneal ou hemodiálise por 18 ciclos e 22,1% no 19º ciclo será submetido a um transplante renal (77, 106).

A Tabela 23 resume os custos envolvidos na manutenção do sistema renal.

Tabela 23. Manutenção do Sistema Renal - Custo por Ciclo

Recurso	Periodicidade	Porcentagem dos pacientes	Custo Unitário	Custo por Ciclo	Referência
Diálise Peritoneal Intermitente	5x por Semana por 18 Ciclos	7,7 %	R\$ 121,51	R\$ 122,06	(74, 75, 106)
Hemodiálise Contínua	5x Por Semana por 18 Ciclos	92,3 %	R\$ 265,41	R\$ 3.195,85	(74, 75, 106)
Transplante de Rim (Órgão de Doador Falecido)	Única, após 18 ciclos	22,5%	R\$ 27.662,67	R\$ 6.113,45	(74, 75, 106)

Eventos Adversos

O custeio dos eventos adversos apresentados na Tabela 24 foi realizado de acordo com a utilização de recursos descrita no portal *MSD Manuals* para Profissionais da Saúde (78) e os custos disponibilizados pelo portal SIGTAP (15). O custo total por evento foi multiplicado pela probabilidade de ocorrência em cada braço de tratamento

Tabela 24. Eventos Adversos - Custo por Evento

Evento	Materiais / Recursos	Valor Unitário	Custo por evento	Referência - Recurso	Referência - Custos
Infecção Urinária	Exame de Urina	R\$ 3,70	R\$232,38	(78)	(75)
	Consulta Médica	R\$ 10,00		(78)	(75)
	03.03.15.005-0 - Tratamento De Outras Doenças Do Aparelho Urinário	R\$ 218,68		(78)	(75)
Fratura Óssea	Consulta Médica	R\$ 10,00	R\$ 66,25	(78)	(75)
	Radiografia	R\$ 14,32		(78)	(75)
	Tratamento de fraturas	R\$ 41,93		(78)	(75)
Infecção Genital	Consulta Médica	R\$ 10,00	14,11	(78)	(75)
	Hemograma Completo	R\$ 4,11		(78)	(75)
	Tratamento	R\$ 865,91		(78)	(75)
Hipoglicemia	Consulta Médica	R\$ 10,00	R\$ 378,20	(78)	(75)
	Glicemia em Jejum	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Tratamento	R\$ 360,80		(78)	(75)
Depleção de Volume	Consulta Médica	R\$ 10,00	R\$ 21,10	(78)	(75)
	Dosagem de Cálcio	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Dosagem de Fósforo	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Dosagem de Potássio	R\$ 1,85		(78)	(75)

	Dosagem de Sódio	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Creatinina Sérica	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Exame de Uréia	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Tratamento	R\$ 0,00		(78)	(75)
Hipotensão	Consulta Médica	R\$ 10,00	R\$ 33,36	(78)	(75)
	Dosagem de Cálcio	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Dosagem de Fósforo	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Dosagem de Potássio	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Dosagem de Sódio	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Creatinina Sérica	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Glicemia em Jejum	R\$ 0,00		(78)	(75)
	Dosagem de Hormônio Tireoestimulante	R\$ 8,96		(78)	(75)
	Eletrocardiograma	R\$ 5,15		(78)	(75)
	Tratamento	R\$ 0,00		(78)	(75)
Cetoacidose	Consulta Médica	R\$ 10,00	R\$ 385,60	(78)	(75)
	Dosagem de Cálcio	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Dosagem de Fósforo	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Dosagem de Potássio	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Dosagem de Sódio	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Creatinina Sérica	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Glicemia em Jejum	R\$ 0,00		(78)	(75)
	Exame de Urina	R\$ 3,70		(78)	(75)
	Exame de Uréia	R\$ 1,85		(78)	(75)
	Tratamento	R\$ 360,80		(78)	(75)

Limitações e premissas

O resumo das premissas e/ou aproximações assumidas nesta avaliação econômica está descrito na Tabela 25.

Tabela 25. Premissas e/ou aproximações assumidas

Premissa	Descrição da premissa	Justificativa
Horizonte Temporal	30 anos	O modelo econômico possui duração de 30 anos, visando simular os benefícios clínicos da tecnologia a ser incorporada em um cenário de doença crônica.
Curva de Mortes Totais	Modelo Weibull	O modelo Weibull foi selecionado, devido ao seu bom ajuste visual e estatístico (com base nos resultados de AIC e BIC).
Curvas de Mortes Cardiovasculares	Modelo Weibull	O modelo Weibull foi selecionado, devido ao seu bom ajuste visual e estatístico (com base nos resultados de AIC e BIC).
Probabilidade de Hospitalização	A curva de probabilidade de hospitalização apresentada pelo estudo <i>EMPEROR-Reduced</i> foi aproximada a uma curva de função linear.	A curva de probabilidade de hospitalização apresentada pelo estudo <i>EMPEROR-Reduced</i> durante o período aproximado de 16 meses possui um perfil muito próximo a uma curva linear, deste modo, de forma conservadora optou-se por considerá-la linear por todo o horizonte temporal.
Probabilidade de Progressão para Doença Renal Crônica Grave	Foi considerado que a probabilidade de progressão para doença renal crônica grave seria constante ao longo do horizonte temporal.	Uma vez que não foram encontrados dados sobre o comportamento da progressão dos pacientes ao longo do tempo, considerou-se de forma conservadora que esta probabilidade seria constante ao longo do horizonte temporal. As probabilidades de progressão para os braços empagliflozina e sacubitril/valsartana foram estimadas através da aplicação de seus respectivos <i>hazard ratios</i> de progressão para doença renal crônica grave <i>versus</i> cuidado usual isolado apresentados nos estudos <i>EMPEROR-Reduced</i> e <i>PARADIGM-HF</i> , respectivamente (53,64)

3.8 Resultados

Os custos totais e QALY de cada comparador considerando o cenário base e as Razões de Custo Efetividade Incremental estão apresentados na Tabela 26.

Tabela 26. Razão de custo-efetividade incremental de empagliflozina versus sacubitril/valsartana para pacientes classificados como NYHA II

Terapias	Custo Total	QALY	Custo Incr.	QALY Incr.	RCEI
Empagliflozina	R\$ 7.804,65	1,93			
Sacubitril/valsartana	R\$ 9.512,27	1,86	-R\$ 1.707,63	0,08	-R\$ 21.858,33

3.9 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada para considerar a variação randômica de todos os recursos cujo valor impactasse de forma relevante o modelo. Para garantir a convergência dos resultados do modelo, os resultados probabilísticos foram baseados em 1.000 iterações nas quais todos os parâmetros são randomizados. Por outro lado, a análise de sensibilidade determinística visou entender o peso individual de cada recurso sobre o resultado da análise.

Para a realização das análises, todos parâmetros do modelo foram variados dentro de um intervalo cujo valor máximo e mínimo correspondem a 25% respectivamente a mais e a menos do valor base. As exceções são relacionadas aos valores de HR cujos valores máximo e mínimo são derivados dos dados apresentados por suas respectivas referências, contemplando um intervalo de confiança de 95% ao redor do valor base.

Análise de Sensibilidade Probabilística

Para análise probabilística, ainda que o Brasil não tenha um limiar de disposição a pagar, foi considerado, de forma arbitrária, um limiar de um PIB per capita brasileiro de 2020 de R\$ 35.172(82).

Em comparação com sacubitril/valsartana, a empagliflozina tem 52,3% de chance de ser mais custo-efetiva se adotarmos um limiar de 1 PIB per capita (Figura 17).

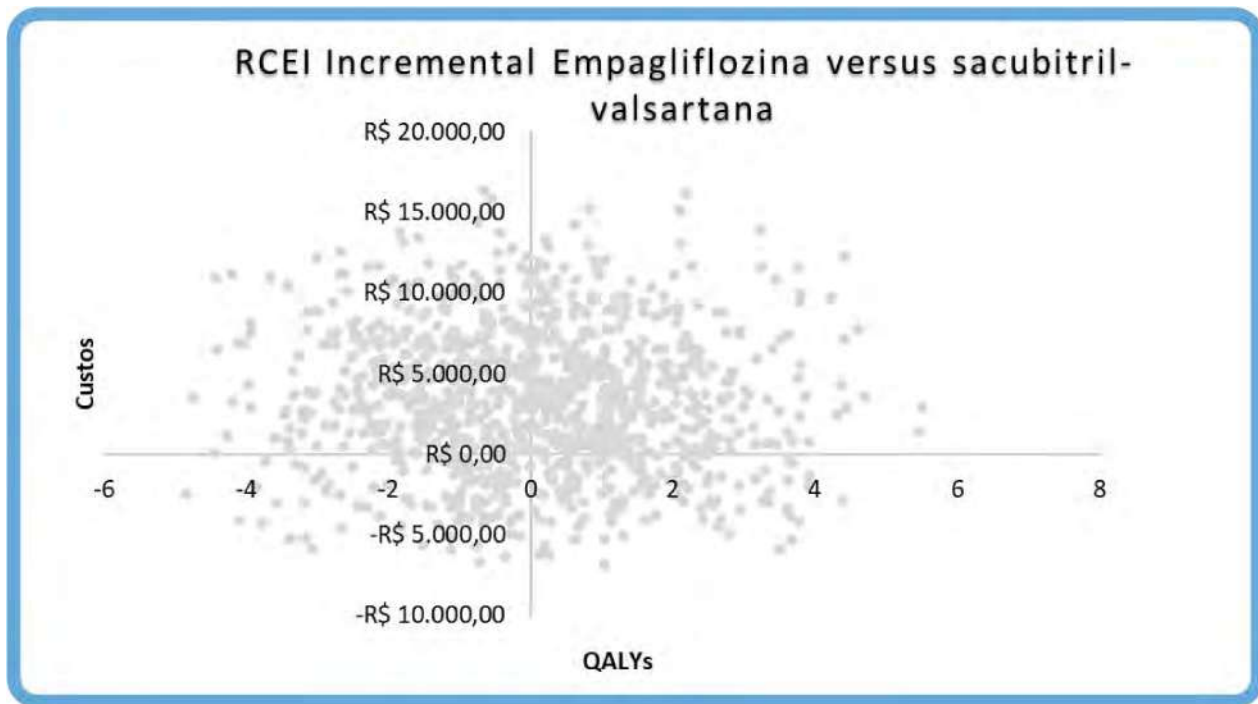


Figura 17. RCEI de empagliflozina versus sacubitril/valsartana

Na variação do valor de disposição a pagar, se este for de R\$105.000,00, a empagliflozina tem a probabilidade de 52% de ser custo-efetiva (Figura 18).



Figura 18. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade - empagliflozina versus sacubitril/valsartana

Análise de Sensibilidade Determinística

Na análise de sensibilidade determinística, a variável que mais impacta no modelo nas comparações empagliflozina versus sacubitril/valsartana é a a desutilidade das hospitalizações (Figura 19).

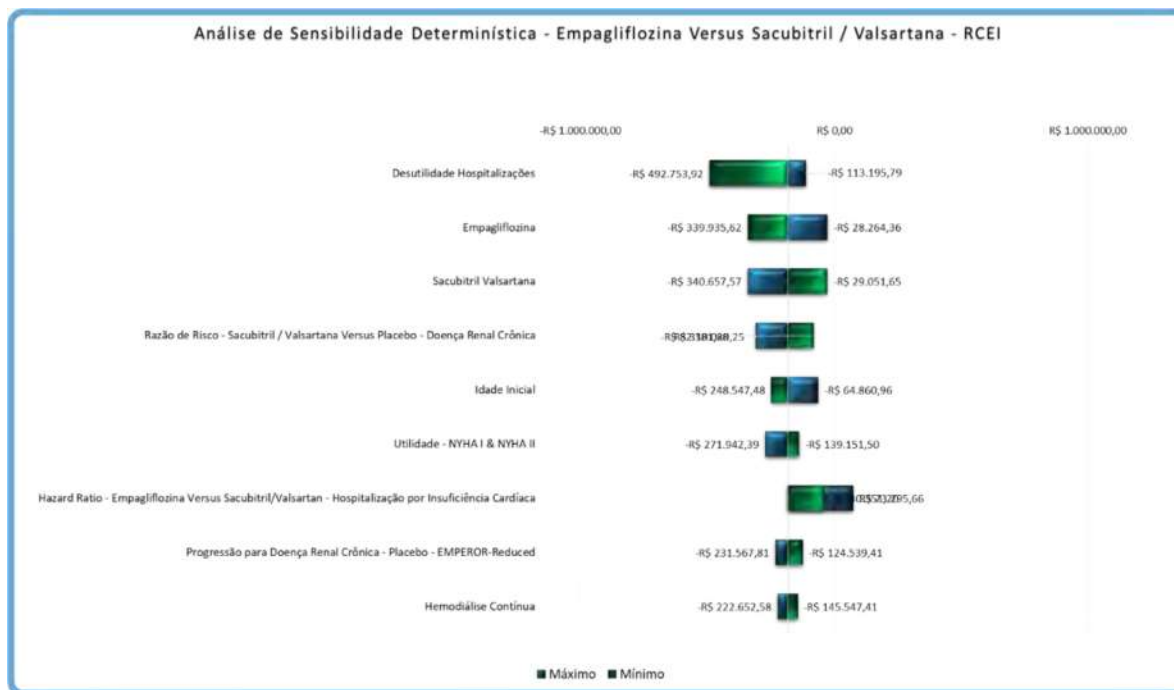


Figura 19. Análise de Sensibilidade Determinística - empagliflozina versus sacubitril/valsartana

4. Análise de Impacto orçamentário (AIO)

4.1 Objetivo do estudo

O objetivo desta análise foi estimar o impacto orçamentário da incorporação de empagliflozina no Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, incluindo pacientes NYHA II.

4.2 Perspectiva da análise

Neste projeto foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora dos serviços em saúde, assim foram considerados todos os custos diretos tais como honorários dos profissionais da saúde, medicamentos, exames e intervenções, os quais são relacionados tanto à progressão natural do quadro clínico dos pacientes, quanto a possíveis eventos adversos e necessidades de manejo de problemas renais, característicos do processo global do tratamento.

4.3 Horizonte temporal

A análise de impacto orçamentário assumiu um horizonte temporal de 5 anos sem adotar taxa de desconto, segundo a orientação das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (79).

4.4 População elegível

A população elegível foi estimada por dados epidemiológicos calculados a partir dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 (83). O diagnóstico de IC foi referido por 1,1% dos entrevistados na PNS com aumento anual na prevalência estimado em 2,12%, considerando o envelhecimento da população (84).

Para a proporção de pacientes com Fração de Ejeção Reduzida, utilizou-se os dados obtidos do estudo Joseph, 2020 (85) de 53,20% dos pacientes com IC. Posteriormente, conforme análises anteriores da Conitec (86), foram aplicados os seguintes filtros na projeção da população de 2022-2026: probabilidade do paciente ter Fração de Ejeção Reduzida, ser classificado como NYHA II, percentual de pacientes sintomáticos apesar de tratamento otimizado, que usam IECA/BRA. Os dados utilizados para estimativa e a população elegível estão dispostas nas Tabelas 27 e 28.

Tabela 27. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário

Parâmetros	Valor	Fonte
Prevalência da IC	1,1%	(83)
Incidência da IC	0,2%	(84)
IC - Fração de Ejeção Reduzida	53,2%	(85)
Paciente Elegível a Tratamento	99,5%	EMPEROR <i>Reduced</i>
Sintomáticos apesar de tratamento otimizado	30,0%	(86)
Que usam IECA/BRA	93,9%	(86)
NYHA II	48,8%	(85)

Tabela 28. População elegível ao tratamento com empagliflozina

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026
População Brasileira - Projeção IBGE - Números Absolutos	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
Crescimento Populacional Estimado	-	0,68%	0,65%	0,62%	0,59%
População com IC	2.363.114	2.383.853	2.399.297	2.414.119	2.428.310
População - IC - Fração de Ejeção Reduzida	1.257.177	1.268.210	1.276.426	1.284.311	1.291.861
População Elegível ao Tratamento	1.250.891	1.261.869	1.270.044	1.277.890	1.285.402
NYHA II	610.435	615.792	619.781	623.610	627.276
Sintomáticos apesar de tratamento otimizado	183.130	184.738	185.934	187.083	188.183
Em uso de cuidado usual	171.959	173.469	174.592	175.671	176.704
População elegível NYHA II por ano	171.959	173.469	174.592	175.671	176.704

4.5 Custos

Os custos das medicações foram estimados conforme apresentado na seção 3.7 deste documento. Considerando que o ciclo do modelo econômico foi mensal, estes foram multiplicados por 12 para estimar o custo anual de cada terapia (Tabela 29).

Tabela 29. Custos dos tratamentos avaliados

Braço de Tratamento / Custos por Ciclo	Beta Bloqueador	Antagonista Aldosterona	Sacubitril/ Valsartana	Empagliflozina	Total por Ciclo	Total por ano
Sacubitril/valsartana	R\$ 14,73	R\$ 10,08	R\$ 136,21	-	R\$ 161,33	R\$ 1.932,18
Empagliflozina	R\$ 14,73	R\$ 10,08	-	R\$ 136,52	R\$ 161,02	R\$ 1.935,99

4.6 Cenários Avaliados

Foram avaliados dois cenários: o cenário referência em que a empagliflozina não está incorporada ao SUS, sendo, portanto, a mimetização do cenário atual de tratamento da ICFe classe funcional NYHA II e o cenário proposto em que parte da população com ICFe classe funcional NYHA II utiliza empagliflozina como opção terapêutica. A diferença entre o custo do cenário referência e o cenário proposto é o impacto orçamentário da incorporação da medicação proposta ao arsenal terapêutico no SUS (Figura 26).



Figura 20. Modelo de Impacto Orçamentário

Tendo em vista que sacubitril/valsartana foi incorporado ao SUS em 2019 (86), assumiu-se que parte dos pacientes elegíveis estariam ainda em uso do cuidado usual isolado. As Tabelas 30 e 31 demonstram os percentuais de mercado adotados em cada cenário.

Tabela 30. Taxa de difusão das tecnologias - Cenário base

Terapia	2022	2023	2024	2025	2026
Cuidado Usual Isolado (NYHA II)	30,0%	29,0%	28,0%	27,0%	26,0%
Sacubitril / Valsartana (NYHA II)	70,0%	71,0%	72,0%	73,0%	74,0%
Empagliflozina (NYHA II)	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 31. Taxa de difusão das tecnologias - Cenário proposto

Terapia	2022	2023	2024	2025	2026
Cuidado Usual Isolado (NYHA II)	27,5%	26,0%	24,0%	22,0%	20,0%
Sacubitril / Valsartana (NYHA II)	62,5%	59,0%	56,0%	53,0%	50,0%
Empagliflozina (NYHA II)	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%

4.7 Resultado do Caso Base

Considerando a estimativa epidemiológica, a análise de impacto orçamentário apresentou um incremento com a incorporação da empagliflozina no SUS de R\$ 900 mil no primeiro ano a R\$ 12 milhões no quinto ano (Tabela 32).

Tabela 32. Impacto Orçamentário Ano a Ano - Estimativa epidemiológica

Ano	Cenário Base	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2022	R\$ 343.471.953,15	R\$ 342.542.279,70	-R\$ 929.673,46
2023	R\$ 350.290.663,48	R\$ 346.030.675,33	-R\$ 4.259.988,16
2024	R\$ 356.388.958,63	R\$ 350.672.177,10	-R\$ 5.716.781,53
2025	R\$ 362.443.195,93	R\$ 355.253.074,23	-R\$ 7.190.121,70
2026	R\$ 368.449.093,03	R\$ 355.781.971,52	-R\$ 12.667.121,52
TOTAL	R\$ 1.781.043.864,23	R\$ 1.750.280.177,88	-R\$ 30.763.686,35

4.8 Análise de Sensibilidade e de Cenários

Estimativa da população elegível, com base no DATASUS

Uma população alternativa foi estimada de acordo com dados do DATASUS. A base de dados apresenta cerca de 63 mil pacientes diagnosticados com IC, segundo o CID I50. Destes, de acordo com Joseph e colaboradores 53,2% apresentam o quadro de fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (85). A Tabela 33 resume estas informações e estima o número de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida atendida pelo Sistema Único de Saúde. Tendo em vista o número aferido via DATASUS ser menor que o esperado pelo cálculo epidemiológico, para uma premissa conservadora, assumiu-se que todos os pacientes com ICFe teriam classe funcional NYHA II.

Tabela 33. Incidência de IC com fração de ejeção reduzida, NYHA II na população atendida pelo SUS

Parâmetros	Valor	Referência
População CID I50	63.808	(80)
Fração de Ejeção Reduzida	53,2 %	(85)
NYHA II	100 %	premissa
Incidência da IC	0,20%	(84)

Através dos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e a taxa de incidência da doença, foi possível estimar a população que será elegível a receber o tratamento para insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, NYHA II no quinquênio de 2022 a 2026 (81). A Tabela 34 informa estes dados.

Tabela 34. População Elegível para Tratamento Quinquênio 2022 – 2026

Parâmetros	Valor	Fonte
População com CID I50	63.808	DATASUS (2021)
IC - Fração de Ejeção Reduzida	53,2% 33.946	(85)
Elegível a Tratamento	99,5% 33.776	EMPEROR <i>Reduced</i>
NYHA II	100% 33.776	Premissa
Geral	33.776	

Considerando a estimativa do DATASUS, a análise de impacto orçamentário apresentou uma potencial economia com a incorporação da empagliflozina no SUS de R\$ 110 mil no primeiro ano a R\$ 1 milhão no quinto ano (Tabela 35).

Tabela 35. Impacto Orçamentário Ano a Ano - Estimativa do DATASUS.

Ano	Cenário Base	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2022	R\$ 41.001.148,19	R\$ 40.890.170,63	-R\$ 110.977,56
2023	R\$ 41.732.212,87	R\$ 41.224.695,11	-R\$ 507.517,76
2024	R\$ 42.458.546,52	R\$ 41.777.475,38	-R\$ 681.071,14
2025	R\$ 43.179.794,89	R\$ 42.323.197,27	-R\$ 856.597,62
2026	R\$ 43.895.283,52	R\$ 42.861.324,35	-R\$ 1.033.959,17
TOTAL	R\$ 212.266.985,99	R\$ 1.389.325.029,84	-R\$ 3.190.123,25

Estimativa da população elegível, empagliflozina disponível apenas para pacientes NYHA II com Doença Renal Crônica

Além dos benefícios claros de empagliflozina na população geral de ICFeR, é importante salientar que apenas a empagliflozina demonstrou benefício nos pacientes que tinham doença renal crônica pré-estabelecida com redução no risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em 22% e redução de 27% no número de hospitalizações por IC (51), sendo, portanto, uma população não atendida adequadamente com as terapias farmacológicas atualmente disponíveis no SUS. Nesse contexto, fizemos uma análise de cenário de impacto orçamentário para esse nicho de paciente.

De acordo com o estudo Albuquerque, et al., 2015, 24,1% dos pacientes com insuficiência cardíaca tem doença renal crônica (DRC) (37). Ao considerarmos que apenas os pacientes, estimados de acordo com dados epidemiológicos, com DRC farão uso de empagliflozina, há potencial economia de R\$ 224 mil no primeiro ano a R\$ 7 milhões no quinto ano (Tabela 36).