

Documento Principal:

**Empagliflozina para o tratamento de
pacientes com Insuficiência Cardíaca com
Fração de Ejeção Preservada e Levemente
Reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais
NYHA II e III**

São Paulo, julho de 2022

SUMÁRIO

ABREVIATURAS	4
Resumo Executivo	5
1. Condição Clínica	7
1.1. Definição e epidemiologia.....	7
1.2. Diagnóstico e classificação da patologia	9
1.3. Classificação	11
1.4. Tratamento recomendado	14
1.5. Necessidades médicas não-atendidas	17
2. Descrição da Tecnologia	17
3. Evidências Clínicas	21
3.1. Revisão Sistemática da Literatura	21
3.1.1. Objetivo	21
3.1.2. Metodologia	21
3.1.2.1. Questão de pesquisa	21
3.1.2.2. Critérios de elegibilidade	22
3.1.2.3. Estratégia de busca e seleção de artigos.....	22
3.1.2.4. Risco de viés e qualidade da evidência	24
3.1.3. Resultados da Revisão Sistemática	24
3.1.3.1. Ensaio clínico EMPEROR-Preserved (NCT03057951)	27
3.1.3.2. Risco de Viés	35
3.1.4. Eficácia de empagliflozina por subgrupo de FEVE	40
3.1.4.1. Análises pré-especificadas dos desfechos secundários de HIC por FE	40
3.1.4.2. Análises post-hoc dos desfechos de IC por FE.....	41
3.2. Evidências Clínicas – Conclusões.....	44
4. Evidências Econômicas	45
4.1. Análise de Custo-Efetividade	45
4.1.1. Métodos	45
4.1.1.1. Objetivo	45
4.1.1.2. População Alvo	45
4.1.1.3. Perspectiva	45
4.1.1.4. Horizonte temporal	45
4.1.1.5. Intervenção e comparador	45
4.1.1.6. Desconto	46

4.1.1.7.	Desfechos.....	46
4.1.1.8.	Modelo.....	46
4.1.1.9.	Dados de eficácia e eventos	48
4.1.1.10.	Uso de Recursos	52
4.1.1.11.	Utilidade	56
4.1.1.12.	Análise de Sensibilidade	57
4.1.1.13.	Parâmetros relevantes presumidos (premissas)	58
4.1.2.	Resultados	60
4.1.3.	Resumo das características e resultados do modelo de custo-efetividade.....	67
4.2.	Análise de Impacto Orçamentário	69
4.2.1.	Métodos	69
4.2.1.1.	População alvo.....	69
4.2.1.2.	Análise de cenários alternativos.....	71
4.2.1.3.	Análise do modelo	73
4.2.2.	Resultados da Análise de Impacto Orçamentário.....	73
4.2.2.1.	Caso-base.....	74
4.2.2.2.	Análise de Cenários Alternativos – Resultados	76
4.2.3.	Limitações do modelo de impacto orçamentário.....	79
5.	Considerações finais	80
	REFERÊNCIAS.....	82
	ANEXO I	86

ABREVIATURAS

ACC: *American College of Cardiology*
AHA: *American Heart Association*
AIH: Autorização de Internação Hospitalar
ARM: antagonistas dos receptores mineralocorticoides
AVG: anos de vida ganhos
BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II
CID: Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CV: cardiovascular
DM: diabetes mellitus
ECR: Ensaio Clínico Randomizado
EQ 5D-5L: EuroQoL Cinco Dimensões, Cinco Níveis
FE: fração de ejeção
FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HFSA: *Heart Failure Society of America*
HIC: hospitalização por IC
HR: *hazard ratio*
IC: insuficiência cardíaca
IC95%: intervalo de confiança de 95%
ICFEI: insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida
ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC: índice de massa corporal
iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2
KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*
NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*
NNT: número necessário para tratar
NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
NYHA: *New York Heart Association*
PNS: Pesquisa Nacional de Saúde
QALY: anos de vida ajustados para qualidade (*quality-adjusted life-years*)
RCEI: razão de custo-efetividade incremental
ref: parâmetro de referência
RS: Revisão Sistemática
SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes
SUS: Sistema Único de Saúde
TFG: taxa de filtração glomerular

Resumo Executivo

Tecnologia: Empagliflozina

Indicação: Tratamento de pacientes adultos, com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) e levemente reduzida (FEVE>40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão.

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, relacionada à incapacidade do coração em manter sua função normal de bomba, que resulta em múltiplos sintomas limitantes, e no aumento da mortalidade. É uma causa predominante de hospitalização e rehospitalização no Brasil, com alta mortalidade, e prevalência crescente, particularmente com o envelhecimento da população. A ICFEp representa um subgrupo de pacientes com IC, nos quais a disfunção sistólica não é o componente principal dos mecanismos da doença. Nos pacientes com ICFEp, a indisponibilidade de opções de tratamento com benefício comprovado em desfechos clínicos fez com que, até muito recentemente, o tratamento fosse baseado apenas na tentativa de controle de sintomas com diuréticos, e no controle das comorbidades e patologias contribuintes. A empagliflozina promove múltiplos benefícios cardiovasculares e metabólicos com potencial benefício em pacientes com ICFEp, incluindo diurese osmótica, natriurese, redução da pressão intraglomerular, redução de resistência vascular periférica, redução de pré-carga e pós-carga, e remodelamento positivo. Esses efeitos combinados resultam no potencial para reduzir desfechos clínicos, incluindo sintomas de IC, morte cardiovascular, e hospitalização por IC (HIC), além de proteção renal, reduzindo a piora e instalação de nefropatias.

Evidências Clínicas: Foi conduzida revisão sistemática nas bases de dados MEDLINE, Embase e Cochrane CENTRAL, buscando ensaios clínicos randomizados (ECRs), comparando empagliflozina adicionada ao tratamento padrão, com o tratamento padrão isolado para ICFEp, e que avaliassem desfechos clínicos relevantes, incluindo mortalidade, hospitalizações, outros desfechos cardiovasculares, e possíveis efeitos adversos do tratamento. A principal fonte de evidências encontrada foi o estudo EMPEROR-Preserved, que randomizou 5.988 pacientes com ICFEp sintomática NYHA II-IV para receber empagliflozina ou placebo, em adição ao tratamento padrão. Em um seguimento de 26,2 meses, foi observada redução significativa do desfecho primário de morte cardiovascular ou HIC, que ocorreu em 17,1% dos

pacientes no grupo controle, e 13,8% dos pacientes no grupo empagliflozina, resultando em *hazard ratio* (HR) 0,79, e intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,69 – 0,90 , além de redução significativa de 27 % (HR 0,73 (IC95% 0,61–0,88) nas hospitalizações totais por IC. O efeito da empagliflozina na redução dos desfechos foi consistente em pacientes com ou sem diabetes, assim como nos demais subgrupos estudados. Usando a ferramenta GRADE, o grau de certeza foi considerado alto para o desfecho primário, e para a redução de HIC.

Evidências econômicas: Foi realizado estudo de custo-utilidade, avaliando a adição da empagliflozina ao tratamento padrão para ICFEp, sob a perspectiva do sistema único de saúde (SUS), com horizonte temporal *lifetime*. Os desfechos principais foram custo por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho, e custo por HIC evitada, com taxa de desconto de 5%. No caso-base, a adição da empagliflozina gerou custo adicional *lifetime* de cerca de R\$ 7.900 por paciente, com ganho incremental de 0,095 QALY, resultando em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 83.483 por QALY ganho, e R\$ 108.221 por hospitalização evitada. Análises de sensibilidade determinística e probabilística mostraram que o resultado é robusto de forma geral, tendo maior sensibilidade aos parâmetros de custo do fármaco, e magnitude do impacto da empagliflozina no risco de HIC. Foi também realizada análise de impacto orçamentário da incorporação da empagliflozina ao SUS para tratamento da ICFEp, analisando múltiplos possíveis cenários, com variáveis estimativas de população alvo e de graus de adoção do tratamento ao longo de 5 anos. O impacto orçamentário em 5 anos foi de R\$ 338 milhões no caso base, variando entre R\$ 67,5 milhões e R\$ 501 milhões nos cenários alternativos.

Considerações finais: Considerando a carência por evidências de benefícios clínicos no tratamento da ICFEp e ICFEIr, a emergência da empagliflozina como primeiro tratamento eficaz para reduzir desfechos clínicos importantes nessa população, é de grande relevância, e traz mudança no cenário do prognóstico destes pacientes, justificando a proposta de incorporação do fármaco ao SUS.

1. Condição Clínica

1.1. Definição e epidemiologia

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa, que resulta de qualquer anormalidade cardíaca que prejudique a capacidade do coração de funcionar como bomba, caracterizada por sintomas como dispneia e fadiga, e sinais como retenção de fluidos. É a via final de diversas doenças cardiovasculares, bem como outras doenças crônicas, como o diabetes (1).

O mecanismo responsável pelos sintomas e sinais clínicos pode ser decorrente da disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos. Uma vez instalada, a disfunção ventricular sistólica usualmente progride, muitas vezes de maneira imprevisível. A mortalidade nos pacientes com IC ocorre de forma súbita, por progressiva falência de bomba, ou por outras formas, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, infecções, etc. No estudo de Framingham, somente 25% dos homens e 38% das mulheres sobreviveram 5 anos após o diagnóstico de IC. Essa mortalidade foi quatro a oito vezes maior do que a da população geral da mesma idade (2).

A morte súbita na IC está relacionada à incidência elevada de arritmias ventriculares nesse grupo de pacientes, sendo a causa da morte de cerca da metade dos pacientes com IC em alguns estudos (3).

A IC é um problema de saúde de proporções crescentes. A grande morbidade e as reinternações frequentes, características da doença, fazem com que o custo por paciente ao sistema de saúde seja alto. Países desenvolvidos gastam 1 a 2% de todo o seu orçamento de saúde no atendimento a pacientes com IC.

A fim de definir a magnitude do problema no Brasil, são úteis os registros mantidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que atende cerca de 80% da população brasileira. As doenças cardiovasculares representam a terceira causa mais frequente de hospitalizações. Dentre as doenças do aparelho circulatório, a IC se destaca como uma das causas mais frequentes de internação, com 200.833 hospitalizações em 2018, equivalentes a quase 2% de todas as internações pelo SUS, e cerca de 17% das internações por doenças do aparelho

circulatório. O gasto total com internações por IC aumenta progressivamente, e passou de cerca de 204 milhões de reais em 2000 para mais de 300 milhões de reais em 2015 (4).

Ainda sobre os dados de registro da doença no SUS, a Figura 1 mostra os gastos do sistema de saúde pública com internações relacionadas ao CID-10 I50 - Insuficiência cardíaca entre 2016 e 2020 de todas as unidades federativas brasileiras. O aumento dos gastos totais ambulatoriais (em cinza) e hospitalares (em azul) só foi interrompido em 2020, provavelmente devido à interrupção 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.

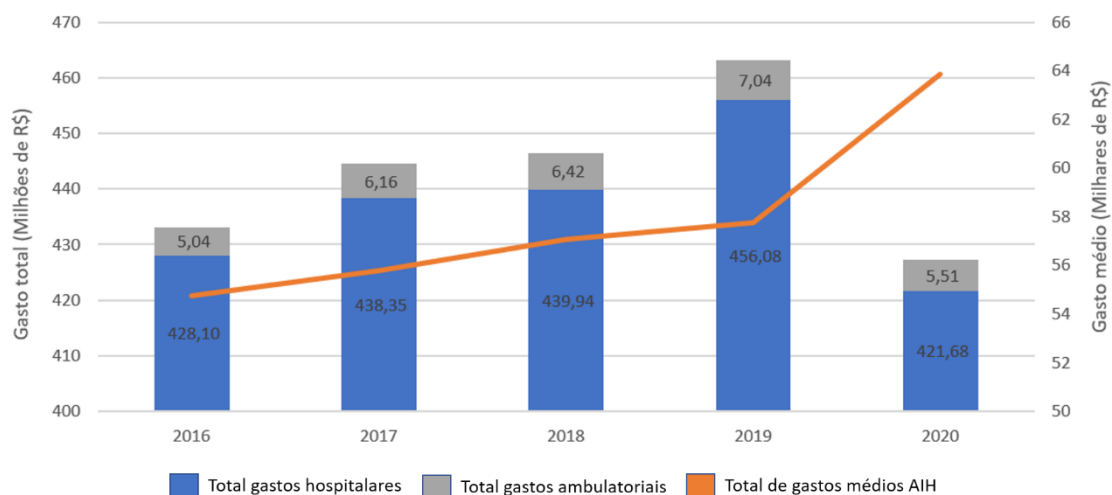


Figura 1: Gasto total com despesas hospitalares e ambulatoriais (em milhões de R\$) e total de gastos médio dos estados com autorizações de internação hospitalar (AIH) (em milhares de R\$) entre 2016 e 2020. Fonte: SIH/SUS

Ainda de acordo com os dados levantados no DATASUS, durante a série histórica de janeiro de 2018 a julho de 2021, 77.290 óbitos foram notificados por insuficiência cardíaca no Brasil, 653.662 internações foram registradas no sistema de saúde brasileiro, com taxa de mortalidade de 3,7%, ou seja, a cada 100 internações registradas, aproximadamente quatro chegam a óbito. Foram, ainda, gastos o total de mais de R\$ 1,1 bilhão com hospitalizações relacionadas a IC.

O registro BREATHE (*Brazilian Registry of Acute Heart Failure*) reuniu dados de 1.263 pacientes com IC descompensada de 51 hospitais públicos e privados entre 2011 e 2012 e revela que a má aderência é um dos principais fatores envolvidos na reinternação dos pacientes brasileiros. Os dados do registro mostram que a mortalidade intra-hospitalar é

elevada no Brasil, sendo uma das mais altas do mundo ocidental (5). Esse registro também demonstrou que 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.

Quanto aos custos da IC para o sistema previdenciário, de acordo com os dados estatísticos da Previdência Social e Instituto Nacional do Seguro Social (INSS), do Ministério do Trabalho e Previdência (6), entre janeiro de 2018 a julho de 2021 o país possuía 929.718 beneficiários do sistema de seguridade social cadastrados com o código I50 na Classificação Internacional de Doenças (CID-10), dos mais de 32 milhões de beneficiários ativos cadastrados. Isso demonstra que aproximadamente 3% das despesas federais são destinadas a pagamentos de benefícios relacionados a IC. Dentre estes, 84% recebem benefícios permanentes como aposentadorias por incapacidade. O valor total estimado de benefícios pagos no país ultrapassa os 75 bilhões de reais. Sobre o aspecto econômico atrelado à cessação das atividades por conta dos afastamentos pela IC, resultou em 303 milhões de dias perdidos de trabalho, além de 20 milhões de dias de afastamento, durante os 30 meses avaliados (6).

A IC tem impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes com significativa repercussão na execução das atividades diárias e na capacidade de realizar atividade física. O paciente com IC apresenta uma série de sintomas debilitantes, incluindo falta de ar, ortopneia, dispneia paroxística noturna, tolerância reduzida ao exercício e aumento do tempo de recuperação após o exercício, fadiga e cansaço e inchaço do tornozelo. Mais da metade dos pacientes relatam problemas de mobilidade e 68% dos pacientes reportam dor e desconforto devido à doença. Ainda, quase metade dos pacientes apresentam depressão ou ansiedade, sendo que esse quadro está associado a um maior risco de mortalidade (7-12).

1.2.Diagnóstico e classificação da patologia

A síndrome clínica de IC é definida a partir dos dados clínicos, incluindo história, exame físico, e exames complementares como eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma, e dosagem de biomarcadores. Com a finalidade de sistematizar e facilitar a definição diagnóstica de IC, existem conjuntos de critérios definidos em estudos de grande porte, como os critérios de Boston (Tabela 1).

Dentre os exames complementares, o ecocardiograma tem papel crucial para abordagem e seguimento de pacientes com IC. Este exame de imagem possibilita a avaliação das funções sistólica e diastólica, além de parâmetros morfológicos e hemodinâmicos que auxiliam na definição da etiologia e mecanismos da patologia. A dosagem de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e a sua fração N-terminal (NT- proBNP) também são ferramentas de grande utilidade, tendo papel crescente no diagnóstico, estratificação de risco, e ajuste no tratamento da IC.

Tabela 1. Critérios de Boston para o diagnóstico da insuficiência cardíaca

Critério	Pontuação
História	
Dispneia em repouso	4
Ortopneia	4
Dispneia paroxística noturna	3
Dispneia ao deambular	2
Dispneia ao subir escadas	1
Exame Físico	
Alteração na frequência cardíaca	
91-110 bpm	1
> 110 bpm	2
Distensão venosa jugular	
> 6 cm H ₂ O	2
> 6 cm H ₂ O com edema ou hepatomegalia	3
Crepitantes pulmonares	
Basais	1
> basais	2
Sibilos	3
Presença de B3	3
Radiografia de tórax	
Edema pulmonar alveolar	4
Edema intersticial alveolar	3
Derrame pleural bilateral	3
Índice cardiotorácico > 0,5	3
Linhas B de Kerley	2

bpm = batimentos por minuto.

1.3. Classificação

A principal classificação utilizada no contexto da IC é baseada na medida da FEVE. A diferenciação dos pacientes com IC em função da FEVE, embora possa ser desafiadora para os médicos que tratam pacientes com IC, é importante por conta de diferentes etiologias, perfis demográficos, comorbidades, e resposta às terapias. Esta classificação separa os pacientes em três categorias: IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), e IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFElr), conforme descrito na Tabela 2 e a seguir. A frequência relativa desses subtipos de IC foi descrita em um registro que avaliou mais de 23.000 pacientes com IC de todo o mundo, e relatou que 53,6% tinham ICFEr, 20,6% tinham ICFElr, e 24,6% ICFEp, ou seja, 45,2% dos pacientes com FEVE acima de 40%.

Tabela 2. Classificação da IC com base na fração de ejeção

Tipo	ICFEr	ICFElr	ICFEp
Função ventricular	FE $\leq$ 40%	FE entre 41 e 49%	FE $\geq$ 50%
Biomarcadores	BNP e NT-proBNP elevados	BNP e NT-proBNP elevados	BNP e NT-proBNP elevados
Ecocardiograma	Alteração estrutural e disfunção sistólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica

Fonte: Rohde et al, 2018 (13). BNP: peptídeo natriurético do tipo B; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFElr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B.

A ICFEr inclui pacientes com FEVE $\leq$ 40% e disfunção sistólica (14-16). Em muitos casos, a ICFEr é causada por uma lesão miocárdica inicial, que evolui com remodelamento e dilatação ventriculares, associados a piora da contratilidade (14, 16). A redução da função sistólica reduz o débito cardíaco, com múltiplas consequências negativas, incluindo piora da perfusão de órgãos-alvo, ativação dos sistemas neuro-humoral e inflamatório, remodelamento cardíaco adicional, e piora progressiva da função cardíaca (17).

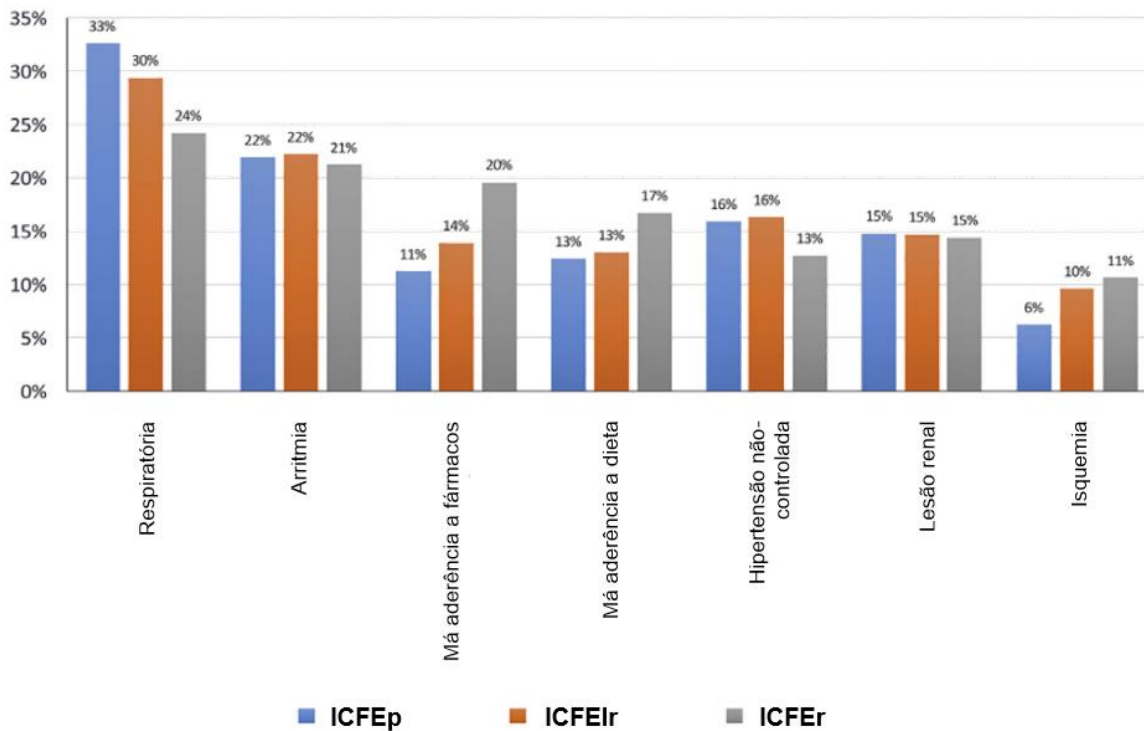
A ICFEp inclui pacientes com FEVE $\geq$ 50%, níveis elevados de BNP ou NT-proBNP, com alterações estruturais no átrio ou ventrículo esquerdo, e/ou disfunção diastólica (13). É caracterizada por disfunção endotelial, enrijecimento arterial, e anormalidades do ventrículo

esquerdo (18). ICFEp é uma causa significativa de morbidade por IC, vista tipicamente em pacientes com comorbidades ou mais idosos. Especificamente, a ICFEp é mais prevalente em pacientes mais velhos, do sexo feminino, com história de hipertensão, obesidade, diabetes e fibrilação atrial (14, 17).

A compreensão dos pilares fisiopatológicos da ICFEp é importante, para que se possa compreender os motivos pelos quais muitas estratégias terapêuticas que têm benefício comprovado na ICFeR, falham em fornecer redução semelhante de desfechos no contexto da ICFEp. Em primeiro lugar, há a presença de pressões de enchimento elevadas no ventrículo esquerdo, com ou sem redução do débito cardíaco em repouso ou no exercício; esses mecanismos se inserem em um espectro fenotípico muito variado (19), o que dificulta significativamente o diagnóstico da ICFEp (13). Adicionalmente, deve-se destacar a alta prevalência de comorbidades, que estão, em graus variáveis, envolvidas na disfunção ventricular e vascular (13).

A ICFEIr é uma classificação relativamente nova, que inclui pacientes com FEVE entre 41 e 49%, níveis elevados de BNP ou NT-proBNP, com alterações estruturais no átrio ou ventrículo esquerdo, e/ou disfunção diastólica (13). Aparentemente, a ICFEIr guarda algumas semelhanças com a ICFEp, com a possível exceção da presença de isquemia, em que há maior semelhança com a ICFeR (20, 21). Sendo assim, os estudos contemporâneos de terapias para IC agrupam os pacientes com ICFEIr e ICFEp em um único grupo (22-24). Na Figura 2, observa-se a semelhança das características e causas de descompensação de pacientes que internam por ICFEp e ICFEIr.

Figura 2. Características de internações por IC, de acordo com a FEVE



Fonte: Kapoor et al. 2016(21). IC = insuficiência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEIr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Outra forma de classificar os pacientes com IC diz respeito à intensidade dos sintomas apresentados. A *New York Heart Association* (NYHA) classificou a gravidade dos sintomas em quatro níveis, com base na tolerância a esforços habituais ou atividade física (Tabela 3). A classificação da doença por classe funcional NYHA está entre as ferramentas mais úteis da abordagem rotineira dos pacientes com IC, por oferecerem um instrumento de classificação com validade amplamente estabelecida, utilizado em diversos estudos de insuficiência cardíaca, desde o momento do arrolamento de pacientes como um critério de inclusão, e sendo utilizado para pautar condutas clínicas em inúmeras diretrizes nacionais e internacionais (25). A classificação da NYHA avalia o efeito sintomático da doença cardíaca, permitindo estratificar o grau de limitação imposto por ela para atividades cotidianas, calibrando assim a gravidade dos sintomas nos pacientes com doença cardíaca estrutural (26).

Tabela 3. Classificação da IC com base nos sintomas (classes funcionais NYHA)

Classe NYHA	Descrição
I	Sem limitações para realização de atividade física. Atividades habituais não causam sintomas.
II	Discreta limitação para realização de atividade física. Atividades habituais causam sintomas.
III	Importante limitação para realização de atividade física. Atividades de intensidades inferiores causam sintomas.
IV	Limitações para realização de qualquer atividade física. Sintomas de IC em repouso.

NYHA = *New York Heart Association*; IC = insuficiência cardíaca

1.4.Tratamento recomendado

O tratamento da IC tem como objetivos principais a prevenção de admissões e readmissões hospitalares, a redução do risco de morte cardiovascular e de deterioração da função renal, a melhora da qualidade de vida, e o alívio de sinais e sintomas de IC.

Para tanto, a terapia envolve uma abordagem multidisciplinar, abordando aspectos não-farmacológicos, como restrição salina e educação dietética ampla, prática de atividade física regular, vacinação, e controle do peso corporal. Já o tratamento farmacológico pode envolver múltiplas classes de fármacos, de acordo com as peculiaridades do caso de cada paciente.

No entanto, conforme descrito na seção anterior, e diferentemente do que ocorre nos pacientes com ICFeR, os estudos prospectivos de intervenção avaliando medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), betabloqueadores, digitálicos, sacubitril-valsartana, ou antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM), **não mostraram** redução clara do risco de morte, hospitalização ou de eventos clínicos. Alguns exemplos seguem.

O uso de sacubitril-valsartana foi avaliado em pacientes com IC e FEVE $\geq 45\%$ no estudo PARAGON-HF (27), que avaliou 4.796 pacientes durante um seguimento de 35 meses. Não houve efeito estatisticamente significativo no desfecho primário de morte ou hospitalização por IC (HIC), que teve risco relativo (RR) 0,87, e intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,75-1,01. Outro estudo no contexto da ICFeP, o PARALLAX (*Prospective Comparison*

of ARNI vs Comorbidity-Associated Conventional Therapy on Quality of Life and Exercise Capacity), também não mostrou redução de desfechos clínicos com sacubitril-valsartana (28).

O estudo PEP-CHF (*Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*), que comparou o IECA perindopril com placebo em idosos com IC e FEVE $\geq 45\%$, não mostrou benefício sustentado na internação por IC, ao longo de 2,1 anos de seguimento (29), com *Hazard Ratio* (HR) 0,86, e IC95% 0,6-1,2; da mesma forma, o desfecho combinado de morte ou HIC foi semelhante nos dois grupos.

O uso de BRA no contexto da ICFe foi testado em dois estudos de grande porte. O CHARM-Preserved (30) randomizou 3.023 pacientes com ICFe e ICFeIr sintomáticas para candesartana ou placebo, encontrando taxas semelhantes de mortalidade cardiovascular, e uma diferença de pequena magnitude e significância estatística incerta na taxa de HIC, de 16% com candesartana e 18% com placebo, HR 0,84 (IC95% 0,7-1,0). O estudo I-PRESERVE, com 4.128 pacientes, testou irbesartana em pacientes com IC e FEVE $\geq 45\%$, e, ao longo de 49,5 meses de seguimento, não encontrou diferença significativa no desfecho combinado de morte ou HIC, nem nos componentes desse desfecho, ou em desfechos secundários (31).

Avaliando o uso de ARM, o estudo TOPCAT (32) randomizou 3.445 com IC sintomática e FEVE $\geq 45\%$ para espironolactona ou placebo. O desfecho composto primário foi composto de morte cardiovascular, parada cardiorrespiratória, ou HIC; não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos espironolactona e placebo, observando-se taxas de 18,6% e 20,4% do desfecho primário, respectivamente, com HR 0,89 (IC95% 0,77 – 1,04). Houve aumento de hipercalemia e piora da creatinina com espironolactona. Em análises de subgrupo focadas em efeitos regionais, observou-se que, nos pacientes do estudo TOPCAT incluídos nas Américas, houve melhor desempenho do grupo espironolactona, com desfecho primário em 27% dos pacientes, contra 32% com placebo, com melhor aderência dos pacientes ao tratamento, em comparação com os centros da Rússia ou Geórgia. Em uma análise *post-hoc* que excluiu as inclusões ocorridas na Rússia e na Geórgia, a diferença favorecendo a espironolactona foi estatisticamente significativa (27,3% *versus* 31,8%, HR 0,82; IC95% 0,69 – 0,98) (33, 34). Porém, vale ressaltar que análises *post-hoc* tem valor limitado e são apenas geradoras de hipóteses.

No caso dos betabloqueadores, uma metanálise de 2018 combinou dados de 11 ensaios clínicos randomizados, e mostrou benefício desta classe de fármacos em desfechos cardiovasculares apenas em pacientes com ICFeP. Nos pacientes com ICFeP, não se observou benefício significativo (35).

Sendo assim, no cenário que precede a disponibilidade da empagliflozina, o tratamento é focado na tentativa de controlar as condições clínicas que potencialmente causam ou contribuem para a ICFeP, e as comorbidades que poderiam agravar o quadro, visando obter melhora sintomática e evitar a piora progressiva da doença, mas sem benefício comprovado nos desfechos clínicos. O uso de diuréticos é normalmente preconizado com o objetivo de melhorar sintomas de congestão. Nesse cenário, os diuréticos de alça são os mais utilizados, embora não haja estudos mostrando redução de desfechos clínicos nesse contexto (14, 17, 36-43).

Alguns grupos e diretrizes também propõem a possibilidade do uso cauteloso de espironolactona, com monitorização dos níveis de potássio, com base no estudo TOPCAT, ou ainda de BRA, com base no estudo Charm-Preserved, porém cabe a ressalva de serem evidências fracas pela natureza *post-hoc*, ou pela falta de significância estatística (13, 36).

Recentemente, as entidades norte-americanas *American Heart Association* (AHA), *American College of Cardiology* (ACC) e *Heart Failure Society of America* (HFSA) publicaram diretrizes atualizadas para o manejo da IC, incluindo a ICFeP (44). O documento recomenda o uso de iSGLT2 para pacientes com ICFeP, com base nos resultados obtidos com o uso da empagliflozina no estudo EMPEROR-Preserved.

Em suas últimas diretrizes para Tratamento de pacientes com DM e IC, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) passou a recomendar especificamente o uso de empagliflozina em pacientes com ICFeP sintomática, com o objetivo de reduzir HIC e mortalidade cardiovascular (45).

1.5.Necessidades médicas não-atendidas

Conforme descrito nas seções anteriores, a IC é um problema de saúde de magnitude crescente e grande potencial de morbimortalidade. No caso da ICFe, há disponibilidade de múltiplas classes de fármacos com efeito protetor sobre eventos cardiovasculares e mortalidade, fornecendo caminhos viáveis para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela patologia.

No entanto, para os pacientes com ICFe, o resultado dos estudos que avaliaram as mesmas classes de fármacos usados em pacientes com FEVE reduzida não teve seu objetivo atingido, não sendo observado benefício consistente em desfechos clínicos. Com isso, o tratamento desta significativa parcela dos pacientes com IC fica praticamente restrito à tentativa de abordagem das comorbidades e patologias de base, associada ao manejo dos sintomas.

Adicionalmente, algumas das terapias disponíveis como opções exploratórias, como BRA e sacubitril-valsartana, podem ter limitação a adesão, pela necessidade de titulação de dose, e risco de hipotensão sintomática. A disponibilização de terapias com efeito concreto em desfechos clínicos e qualidade de vida nos pacientes com ICFe teria o potencial de impactar benéficamente um grande quantitativo de pacientes, que atualmente encontram poucas alternativas de tratamento.

2. Descrição da Tecnologia

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 Pharma GmbH & Co.KG

Mecanismo de Ação:

A empagliflozina pertence à classe de medicamentos chamada inibidores do SGLT2 (cotransportador de sódio e glicose 2), e atua inibindo os co-transportadores de sódio-glicose do túbulo renal, impedindo a reabsorção renal de glicose. Em condições fisiológicas, toda a glicose filtrada pelos rins é reabsorvida nos túbulos contornados proximais através dos cotransportadores sódio-glicose 2 (SGLT2). O bloqueio farmacológico da reabsorção renal de glicose aumenta a perda urinária de glicose e, consequentemente, reduz a glicemia, independentemente da ação da insulina ou da resistência à insulina. Ao mesmo tempo, o aumento da reabsorção de sódio leva a diurese osmótica, ao mesmo tempo que aumenta a entrega de sódio ao túbulo distal, a retroalimentação no túbulo glomerular e reduz a pressão intraglomerular.

Os efeitos de redução da pressão intraglomerular e da diurese osmótica incluem redução da pressão arterial, controle da sobrecarga de volume, e redução de pré-carga e pós-carga, com potencial benefício no controle de hipervolemia, remodelamento cardíaco, e na evolução da IC.

O potencial para benefício da empagliflozina na IC é fruto dos efeitos supracitados, mas também de efeitos metabólicos no miocárdio, adipocinas e ácido úrico, que favorecem o consumo energético miocárdico, reduzem a resistência vascular periférica, e promovem remodelamento cardíaco reverso.

Indicações aprovadas na ANVISA:

1.Tratamento do diabetes mellitus tipo 2, 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. Ainda nessa indicação, pode ser utilizado em combinação fixa com inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

2.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 HIC.

3.Tratamento de pacientes adultos com IC, classe funcional NYHA II-IV, independente da FEVE, com ou sem diabetes mellitus tipo 2 para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca; e para 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. Em pacientes com doenças hereditárias raras que podem ser incompatíveis com os excipientes da fórmula.

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 pois a possível queda de pressão arterial pode apresentar um risco nesses pacientes. 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 ($\geq 1/10$): DM2: hipoglicemia (quando utilizado com sulfoniluréia ou insulina); IC: hipovolemia. ¹⁴

- Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): DM2: 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, constipação (na dosagem de 10mg); IC: monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais, hipoglicemia, constipação, prurido, reações alérgicas de pele (ex. rash, urticária), aumento dos lipídios séricos.

- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): DM2: cetoacidose (na dosagem de 10mg), constipação (na dosagem de 25mg), hipovolemia, disúria, aumento da creatinina sérica, cetoacidose, taxa de filtração glomerular diminuída (dosagem de 10mg), aumento do hematócrito (para a dosagem 25 mg); IC: cetoacidose, angioedema, micção aumentada, disúria, sede, aumento da creatinina sérica, taxa de filtração diminuída, aumento do hematócrito.

- Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): DM2: aumento do hematócrito (para a dosagem 10 mg); IC: fascíte necrosante do períneo.

- Reação com frequência desconhecida: DM2: fascíte necrosante do períneo, 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.

3. Evidências Clínicas

3.1.Revisão Sistemática da Literatura

3.1.1.Objetivo

Foi realizada revisão sistemática da literatura, com o objetivo de identificar todas as evidências científicas disponíveis, referentes à avaliação de eficácia e segurança da empagliflozina adicionada ao tratamento padrão para o tratamento de pacientes com IC FEp IC FEI, em comparação com placebo adicionado ao tratamento padrão.

3.1.2. Metodologia

3.1.2.1. Questão de pesquisa

Para a revisão sistemática da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4)

Tabela 4. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO

Item	Descrição
P - População	Adultos com IC crônica, FEVE > 40%, em classe NYHA II - III
I - Intervenção	Empagliflozina em adição ao tratamento padrão
C - Comparação	Tratamento padrão disponível no SUS, baseado em diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina associados, betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides, antiplaquetários, anticoagulantes, estatinas, e glicosídeos cardíacos, isolados ou em qualquer combinação.
O - Desfechos	Mortalidade por qualquer causa, mortalidade cardiovascular, hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC), outros desfechos cardiovasculares (CV), potenciais efeitos adversos do tratamento, qualidade de vida, piora da função renal.
Desenho de Estudo	Ensaio Clínico Randomizado (ECR), Revisão Sistemática (RS).

Pergunta: O uso da empagliflozina é eficaz, seguro e custo-efetivo, em pacientes com ICFEp e ICFEI, FEVE>40%, classes funcionais NYHA II ou III, quando comparado ao tratamento padrão isolado?

3.1.2.2. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos com as seguintes características:

- ECR, RS, resumos de congressos da área, ou registro ClinicalTrials.gov;
- Incluindo pacientes adultos com diagnóstico de IC crônica e FEVE > 40%;
- Recebendo empagliflozina versus controle (placebo ou outra medicação);

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- Revisões narrativas (não-sistemáticas) da literatura;
- ECRs com tempo de acompanhamento inferior a 6 meses;
- Estudos comparando empagliflozina com fármacos não disponíveis no SUS (como outros inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (iSGLT2));
- Estudos que incluíram pacientes com ICFEp ou com ICFEI, sem relatar separadamente os resultados em pacientes com ICFEp;
- Estudos com combinações fixas onde o grupo controle não incluía parte desta combinação (por exemplo, empagliflozina + fármaco X versus fármaco Y)

3.1.2.3. Estratégia de busca e seleção de artigos

Bases de dados

As buscas na literatura foram realizadas até fevereiro de 2022, nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, EMBASE, e Cochrane CENTRAL. Adicionalmente, foram conduzidas buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

A sintaxe utilizada nas bases de dados se encontra na Tabela 5.

Tabela 5. Bases de dados e estratégia de busca

Identificador	Estratégia	Hits
MEDLINE via Pubmed		
#1	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	5.962.864
#2	("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) OR "BI-10773"[All Fields]	2.031
#3	"heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR "cardiac failure"[All Fields]	290.747
#4	#1 AND #2 AND #3	455
EMBASE		
#1	'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomi?ed controlled' NEXT/1 trial* OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEAR/1 blind* OR placebo*	2.631.793
#2	Empagliflozin OR "BI-10773"	5.678
#3	'heart failure'/de OR (cardiac NEXT/1 failure) OR (heart NEXT/1 failure)	473.390
#4	#1 AND #2 AND #3	1.009
Cochrane CENTRAL		
	MeSH descriptor: [Heart Failure] OR heart failure OR cardiac failure AND Empagliflozin OR "BI-10773"	395

Seleção de artigos

Após remoção automatizada de estudos duplicados, dois revisores independentes conduziram a seleção de estudos e extração de dados. Dúvidas e conflitos foram resolvidos com um terceiro revisor. A seleção foi realizada com fase inicial de análise de títulos e resumos, e os artigos considerados potencialmente elegíveis nessa fase foram lidos na íntegra para decisão final.

A extração de dados foi realizada utilizando planilha de dados desenvolvida para este fim. Antes de definir dados como “indisponíveis”, foram consultadas fontes adicionais,

incluindo material suplementar, subestudos publicados, e registros de protocolos na plataforma clinicaltrials.gov.

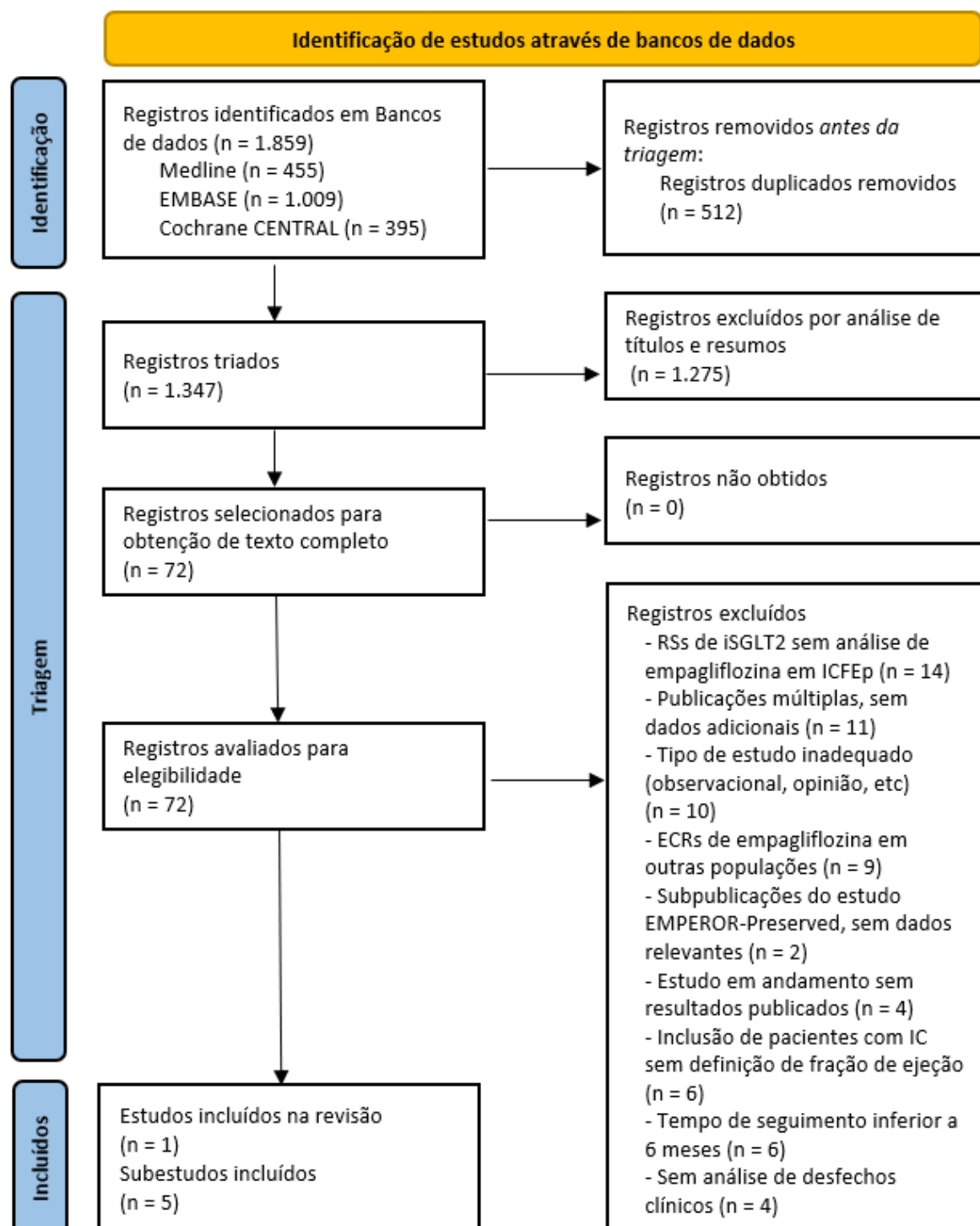
3.1.2.4. Risco de viés e qualidade da evidência

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)* (46). A qualidade da evidência foi avaliada utilizando a metodologia GRADE (47), com a construção de tabelas de evidência para cada desfecho, considerando o risco de viés, inconsistência, risco de evidência indireta, imprecisão de resultados, e viés de publicação.

3.1.3. Resultados da Revisão Sistemática

Dos 1.859 resultados da estratégia de busca, foram excluídas 512 publicações duplicadas, resultando em 1.347 resultados únicos. Após análise de títulos e resumos, 72 publicações tiveram o seu texto completo avaliado em detalhes, incluindo revisão das referências bibliográficas. Ao final do processo, foi selecionado 1 ECR, descrito em sua publicação principal (23), e 5 subpublicações (48-52). O processo de seleção se encontra sumarizado na Figura 3, e os estudos selecionados são descritos sumariamente na Tabela 3.

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos



RS = revisão sistemática; ECR = ensaio clínico randomizado; ICfEp = insuficiência cardíaca; ICfEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Tabela 6. Estudos selecionados para análise qualitativa

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Desfechos	Perfil dos pacientes incluídos
EMPEROR-Preserved (23) (Anker 2021)	ECR	Adultos com IC classe funcional NYHA II a IV, FE > 40%, e NT-proBNP: >300 pg/ml em pacientes sem FA >900 pg/ml em pacientes com FA	Empagliflozina + tratamento padrão vs. Placebo + tratamento padrão*	Primário: composto de morte cardiovascular ou HIC; Secundários: HIC, queda da TFG, impacto em escore de qualidade de vida, morte por qualquer causa, incidência de diabetes	Idade média 72 anos; Sexo masculino: 55%; DM na inclusão: 49%; FE média: 54%; FE ≥ 50%: 66%; Classe funcional NYHA I: <1% NYHA II: 81% NYHA III: 18% NYHA IV: <1% Etiologia não-isquêmica: 65%

ECR = ensaio clínico randomizado; IC = insuficiência cardíaca; NYHA = New York Heart Association; FE = fração de ejeção; NT-proBNP = fração N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; TFG = taxa de filtração glomerular; HR = hazard ratio; NNT = número necessário para tratar; IC95% = intervalo de confiança de 95%.

* Placebo de empagliflozina + tratamento padrão: Os pacientes poderiam receber, a critério dos médicos investigadores do estudo e/ou com objetivo de tratar comorbidades (como hipertensão e doença arterial coronária), diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina, betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides, antiplaquetários, anticoagulantes, estatinas, digitálicos, entre outros.

3.1.3.1. Ensaio clínico EMPEROR-Preserved (NCT03057951)

Trata-se de um ECR avaliando a eficácia e a segurança da empagliflozina em pacientes com ICFEp. É um estudo de fase III, internacional, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo (23). Os pacientes poderiam receber, a critério dos médicos investigadores do estudo e/ou com objetivo de tratar comorbidades (como hipertensão e doença arterial coronária), diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina, betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides, antiplaquetários, anticoagulantes, estatinas, digitálicos, entre outros. O estudo foi realizado em 622 centros, de 23 países, incluindo o Brasil com a participação de 142 pacientes brasileiros de 18 centros de pesquisa. As inclusões de pacientes ocorreram predominantemente na Europa (45% dos pacientes), América Latina (25% dos pacientes), e América do Norte (12% dos pacientes).

Foram incluídos 5.988 pacientes com mais de 18 anos de idade, de ambos os sexos, com ICFEp e ICFEIr, de acordo com os critérios de inclusão apresentados na Tabela 7. Os pacientes foram randomizados em proporção 1:1 para empagliflozina 10mg (2.997 pacientes), ou placebo de empagliflozina (2.991 pacientes), como adição ao tratamento padrão para ICFEp e ICFEIr em ambos os grupos. O tempo de seguimento mediano foi de 26,2 meses.

Tabela 7. Critérios de inclusão do estudo EMPEROR-Preserved

Critério	Detalhamento
Adultos	≥ 18 anos (ou ≥ 20 anos apenas no Japão)
Homens ou mulheres	Para mulheres em idade fértil, exigência de uso de contraceptivos eficientes
IC	Diagnóstico clínico nos últimos 3 meses antes do rastreamento, em classe funcional NYHA II-IV
Fração de ejeção preservada	Fração de ejeção > 40% em análise local por exame de imagem, em condição estável; sem medidas prévias ≤40% em condição estável. Medidas realizadas nos últimos 6 meses antes da inclusão.
Elevação de NT-proBNP	Níveis > 300 pg/mL para pacientes sem fibrilação atrial, ou > 900pg/mL para pacientes com fibrilação atrial.
Presença de evidência de IC	- Doença cardíaca estrutural (aumento do átrio esquerdo ou hipertrofia do ventrículo esquerdo); - HIC nos últimos 12 meses antes da inclusão.
Índice de Massa Corporal	IMC < 45kg/m ²
Uso de diuréticos em dose estável	Sem mudança na dose de diuréticos na última semana antes da randomização

NYHA = New York Heart Association; NT-proBNP = fração N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; IMC = índice de massa corporal

As características basais dos pacientes foram semelhantes entre os grupos. A idade média dos pacientes foi 72 anos, e 55% dos pacientes eram homens. Cerca de 49% dos pacientes incluídos tinham diabetes mellitus (DM), e 50% tinham taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60mL/min/1,73m². A FE média dos pacientes incluídos foi 54,3%, sendo que 66% dos pacientes tinham FE ≥ 50%. A quase totalidade dos pacientes apresentava, na inclusão, classe funcional NYHA II (81%) ou III (18%), sendo que 23% dos pacientes tinham sido hospitalizados por IC no último ano. A etiologia da IC foi não-isquêmica em 65% dos pacientes incluídos. O NT-proBNP mediano foi 994 pg/mL no grupo empagliflozina, e 946pg/mL no grupo controle.

Os desfechos analisados foram os seguintes:

- Desfecho primário: composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, analisado como tempo até o primeiro evento;

- Desfechos secundários: HIC (incluindo eventos recorrentes), inclinação da curva de mudança da TFG em comparação ao basal;

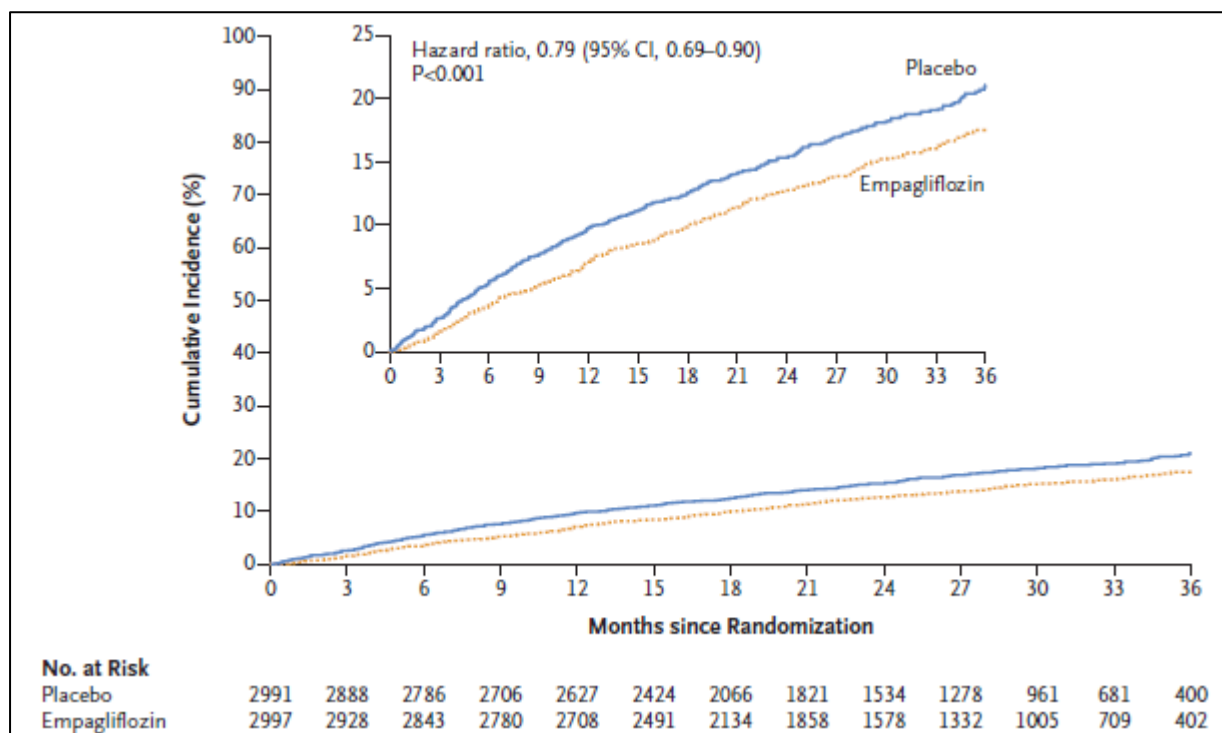
- Desfechos adicionais: desfecho combinado renal (terapia dialítica, transplante renal, ou redução significativa e sustentada da TFG), mudança no escore *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) (53) em 52 semanas; hospitalização por qualquer causa (incluindo eventos recorrentes), morte por qualquer causa, e incidência de DM.

Os desfechos secundários foram analisados de maneira hierárquica, em etapas, na ordem citada acima, visando a preservação da probabilidade de erro alfa bicaudal em 0,05 para todo o estudo. Os desfechos adicionais foram analisados em separado desta análise hierárquica.

Eficácia

Na análise do desfecho primário combinado, foi observado *hazard ratio* (HR) de 0,79 (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 0,69 – 0,90), com incidência do evento primário em 13,8% dos pacientes no grupo empagliflozina, e 17,1% dos pacientes no grupo controle, resultando em um número necessário para tratar (NNT) de 31, no seguimento de 26 meses (IC95%: 20 – 69) (Figura 4).

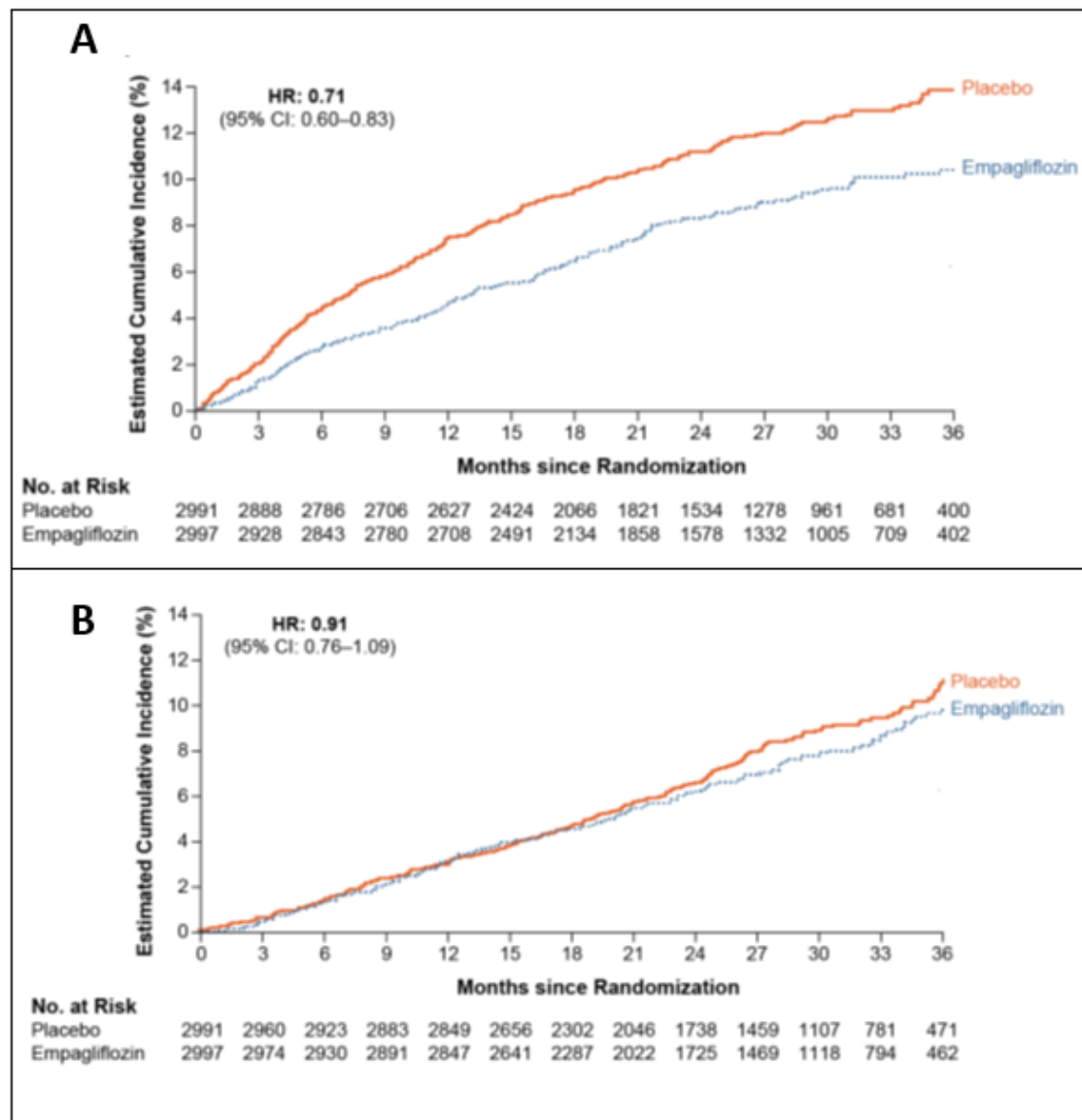
Figura 4. Incidência do desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, no estudo EMPEROR-Preserved (23).



HIC como determinante do evento primário ocorreu em 8,6% dos pacientes do grupo empagliflozina, e 11,8% dos pacientes do grupo controle, resultando em HR 0,71 (IC95% 0,60 – 0,83), enquanto morte cardiovascular ocorreu em 7,3% dos pacientes randomizados para empagliflozina + tratamento padrão, e 8,2% dos pacientes randomizados para placebo + tratamento padrão, com HR 0,91 (IC95% 0,76 – 1,09) (Figura 5).

O número total de hospitalizações por IC foi 407 no grupo empagliflozina, e 541 no grupo controle, resultando em *Hazard Ratio* 0,73 (IC95% 0,61 – 0,88). A análise da taxa de HIC foi realizada utilizando um modelo de fragilidade, que inclui a consideração da morte cardiovascular como potencial fonte de censura. Análises de sensibilidade utilizando outros métodos estatísticos foram realizadas, incluindo um modelo sem ajuste para covariáveis, e a vantagem do grupo empagliflozina se manteve significativa e de magnitude semelhante em todas as instâncias.

Figura 5. Incidência dos componentes individuais do desfecho primário no estudo EMPEROR-Preserved (23).
Painel A: Hospitalização por IC; Painel B: Mortalidade cardiovascular.



A taxa de declínio anual da TFG foi mais lenta no grupo empagliflozina, em comparação ao grupo controle (–1,25 vs. –2,62 mL/min/1,73m²; P<0,001).

Morte por qualquer causa ocorreu em 14,1% dos pacientes no grupo empagliflozina, e 14,3% dos pacientes no grupo controle (HR 1,00; IC95% 0,87 – 1,15).

O efeito da empagliflozina na incidência do desfecho primário foi consistente na análise de subgrupos, incluindo a presença de DM no início do estudo. A magnitude do impacto da empagliflozina no desfecho primário ou na HIC não foram influenciados significativamente pela FE (23, 50).

Segurança

Eventos adversos relevantes ocorreram em 48% dos pacientes no grupo empagliflozina, e 52% dos pacientes no grupo controle. Em cerca de 19% dos pacientes de ambos os grupos houve suspensão do tratamento por conta de eventos adversos. Infecções urinárias foram mais comuns em pacientes usando empagliflozina. As taxas de eventos adversos são detalhadas na Tabela 8.

Tabela 8. Eventos adversos no estudo EMPEROR-Preserved

Evento Adverso	Empagliflozina (n=2.996) N (%)	Placebo (n=2.996) N (%)
Qualquer evento adverso	2.574 (85,9)	2.585 (86,5)
Evento adverso clinicamente relevante	1.436 (47,9)	1.543 (51,6)
Hipotensão	311 (10,4)	257 (8,6)
Hipotensão sintomática	197 (6,6)	156 (5,2)
Lesão renal aguda	363 (12,1)	384 (12,8)
Cetoacidose *	4 (0,1)	5 (0,2)
Lesão hepática	115 (3,8)	155 (5,2)
Hipoglicemia em ptes com DM	63 (4,3)	66 (4,5)
Hipoglicemia em ptes sem DM	10 (0,7)	12 (0,8)
Infecção urinária	297 (9,9)	243 (8,1)
Infecção urinária complicada	57 (1,9)	45 (1,5)
Infecção genital	67 (2,2)	22 (0,7)
Infecção genital complicada	8 (0,3)	8 (0,3)
Fratura	134 (4,5)	126 (4,2)
Amputação	16 (0,5)	23 (0,8)

*DM: diabetes mellitus; ptes: pacientes. * Todos os eventos de cetoacidose ocorreram em pacientes com DM na inclusão.*

Subestudos do EMPEROR-Preserved

Anker et al, Eur J Heart Fail 2020 (52):

O trabalho descreve as características basais dos pacientes incluídos no estudo EMPEROR-Preserved, incluindo detalhamento sobre regiões de origem, sintomas na inclusão, distribuição de valores de FE, e comorbidades.

Butler et al, Eur J Heart Fail 2022 (49):

Esta publicação descreve o tempo até a observação de benefício na redução do evento primário com empagliflozina no estudo EMPEROR-Preserved. A significância estatística foi atingida no 18º dia de seguimento, com HR 0,41 (IC95% 0,17 – 0,99).

Butler et al, Eur Heart J 2021 (50):

Os autores apresentam análise combinada dos dados dos estudos EMPEROR-Preserved e EMPEROR-Reduced (54), totalizando 9.718 pacientes. Observou-se que o risco de morte cardiovascular ou HIC é progressivamente menor, ao analisar grupos com FE crescente, de <25% até ≥65%, com p de interação negativo entre os subgrupos, o que reforça a consistência do efeito da medicação. A redução do risco de hospitalização foi de cerca de 30% em todos os subgrupos de FE, com efeito atenuado nos pacientes com FE ≥65%. A magnitude do efeito nos subgrupos foi a seguinte:

- FE <25%: HR 0,73 (IC95% 0,55–0,96);
- FE 25–34%: HR 0,63 (IC95% 0,50–0,78);
- FE 35–44%: HR 0,72 (IC95% 0,52–0,98);
- FE 45–54%: HR 0,66 (IC95% 0,50–0,86);
- FE 55–64%: HR 0,70 (IC95% 0,53–0,92);
- FE ≥65%: HR 1,05 (IC95% 0,70–1,58).

Para os demais desfechos, incluindo escore de qualidade de vida, houve um padrão de resposta semelhante.

Packer et al, Circulation 2021 (48):

O trabalho relatou os resultados principais do estudo EMPEROR-Preserved, com detalhamento adicional da incidência do desfecho primário, incluindo, entre outras, análises separadas dos seguintes desfechos:

- Morte por qualquer causa ou HIC;
- Morte por qualquer causa ou hospitalização cardiovascular;
- Morte por qualquer causa ou hospitalização por qualquer causa;
- Hospitalização cardiovascular;
- Hospitalização por qualquer causa;
- Hospitalização requerendo medicamentos específicos (diuréticos, vasopressores);
- Hospitalização requerendo internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI);
- Morte, hospitalização ou visita ao setor de emergência;
- Hospitalização ou visita ao setor de emergência;
- Visitas ao setor de emergência ou intensificação da terapia diurética.

De maneira semelhante ao observado na publicação principal, o risco dos desfechos compostos foi menor em pacientes recebendo empagliflozina. No caso do evento combinado de morte cardiovascular, HIC, ou visita ao setor de emergência com uso de tratamento endovenoso, o HR foi 0,77 (IC95% 0,67 – 0,87).

O estudo conclui que, em pacientes com ICFeP e ICFeI, a empagliflozina produziu uma redução significativa, precoce e sustentada no risco e gravidade de uma ampla gama de eventos de insuficiência cardíaca.

Butler et al, Circulation 2022 (51):

Esta publicação descreve em detalhes os resultados do estudo EMPEROR-Preserved na qualidade de vida, medida através do escore KCCQ, no momento da inclusão, e após 12, 32 e 52 semanas.

O grupo que recebeu empagliflozina teve, de forma precoce e sustentada, melhora significativa do escore KCCQ, em comparação com grupo controle, observando-se maior probabilidade de ganho no escore sumário clínico, de 5 pontos, com *Odds Ratio* 1,23 (IC95%

1,10–1,37), de 10 pontos, com *Odds Ratio* 1,15 (IC95% 1,03–1,27), e de 15 pontos, com *Odds Ratio* 1,13 (IC95% 1,02–1,37).

O efeito da empagliflozina no desfecho composto primário, de morte cardiovascular ou hospitalização, e nas hospitalizações por IC, foram consistentes nos tercís de escore KCCQ.

3.1.3.2. Risco de Viés

Com base na ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2*, o risco de viés foi considerado baixo para o estudo EMPEROR-Preserved (Figura 6). Adicionalmente, a metodologia GRADE foi utilizada para avaliar a qualidade da evidência para os desfechos relevantes, conforme descrito na Tabela 9 e na Tabela 10.

Figura 6. Risco de viés estimado através da ferramenta Cochrane Risk of Bias 2

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
EMPEROR-Preserved						
 Low risk	D1: Randomisation process D2: Deviations from the intended interventions D3: Missing outcome data D4: Measurement of the outcome D5: Selection of the reported result					
 Some concerns						
 High risk						

Tabela 9. Tabela GRADE para desfechos de eficácia

Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Empagliflozina	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Desfecho primário (morte CV ou hospitalização por IC)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	415/2.997 (13.8%)	511/2.991 (17.1%)	HR 0.79 (0.69 para 0.90)	33 menos por 1.000 (de 50 menos para 16 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Hospitalização por IC												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	259/2.997 (8.6%)	352/2.991 (11.8%)	HR 0.71 (0.60 para 0.83)	33 menos por 1.000 (de 45 menos para 19 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Hospitalização total por IC												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	407/2.997 (13,5%)	541/2.991 (18,1%)	HR 0,73 (0,61 para 0,88).	45 menos por 1.000 (de 66 menos para 20 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Morte cardiovascular												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^{a,b}	nenhum	219/2.997 (7.3%)	244/2.991 (8.2%)	HR 0.91 (0.76 para 1.09)	7 menos por 1.000 (de 19 menos para 7 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Morte por qualquer causa												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{a,b}	nenhum	422/2.997 (14.1%)	427/2.991 (14.3%)	HR 1.00 (0.87 para 1.15)	0 menos por 1.000 (de 17 menos para 20 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Empagliflozina	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Inclinação da mudança anual de TFG												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	1.25	2.62	-	HR 1.36 mais alto (1.06 mais alto para 1.66 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Mudança no escore KCCQ												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{a,b}	nenhum	4.51	3.18	-	HR 1.32 mais alto (0.45 mais alto para 2.19 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Desfecho renal composto (terapia dialítica, transplante renal, ou redução significativa e sustentada da TFG)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{a,b}	nenhum	108/2.997 (3.6%)	112/2.991 (3.7%)	HR 0.95 (0.73 para 1.24)	2 menos por 1.000 (de 10 menos para 9 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Novo diagnóstico de DM em pre-diabéticos												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	120/2.997 (4.0%)	137/2.991 (4.6%)	HR 0.84 (0.65 para 1.07)	7 menos por 1.000 (de 16 menos para 3 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

a. IC 95% sem significância estatística; b. IC 95% incluem tanto benefício significativo como malefício significativo; c. Desfecho substituto

Tabela 10. Tabela GRADE para desfechos de segurança

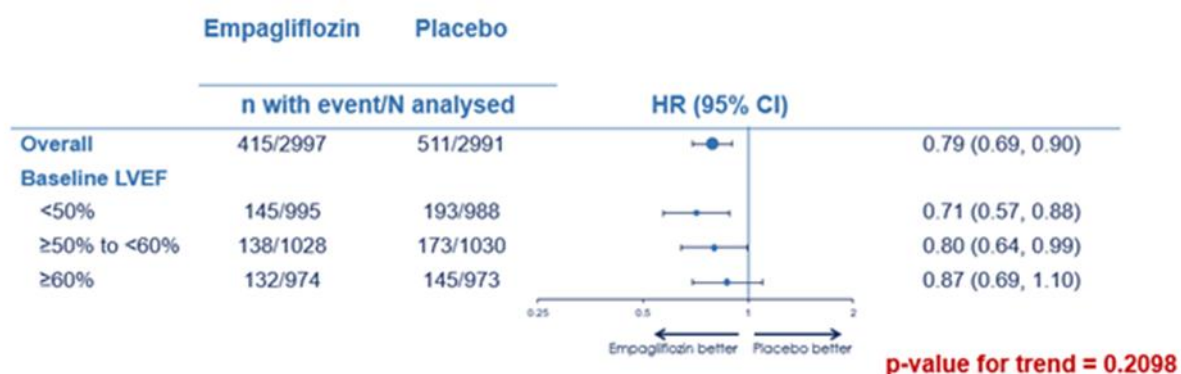
Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Empagliflozina	Placebo		
Qualquer evento adverso										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	2.574/2.996 (85.9%)	2.585/2.989 (86.5%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Evento adverso grave										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1.436/2.996 (47.9%)	1.543/2.989 (51.6%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Hipotensão sintomática										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	197/2.996 (6.6%)	156/2.989 (5.2%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Lesão renal aguda										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	363/2.996 (12.1%)	384/2.989 (12.8%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Cetoacidose										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	4/2.996 (0.1%)	5/2.989 (0.2%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Empagliflozina	Placebo		
Hipoglicemia requerendo atendimento										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	73/2.996 (2.4%)	78/2.989 (2.6%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Infecção urinária										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	297/2.996 (9.9%)	243/2.989 (8.1%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Infecção urinária complicada										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	57/2.996 (1.9%)	45/2.989 (1.5%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

3.1.4. Eficácia de empagliflozina por subgrupo de FEVE

No EMPEROR-Preserved, a empagliflozina foi superior ao placebo no desfecho primário de morte CV ou HIC com um HR de 0,79 (IC95% 0,69, 0,90; $p = 0,0003$) (23). A análise pré-especificada do desfecho primário pela FEVE incluiu duas análises: por 3 categorias de subgrupos de FEVE (<50%, 50 a <60%, ≥60%) e de FEVE como variável contínua, em modelo linear. Em ambas as análises pré-especificadas, o valor de p de interação foi negativo, demonstrando a consistência dos resultados em todos os subgrupos (p de interação ou teste de tendência, respectivamente = 0,2098 e 0,4333; ver Figura 7 e Figura 8) (23, 55, 56).

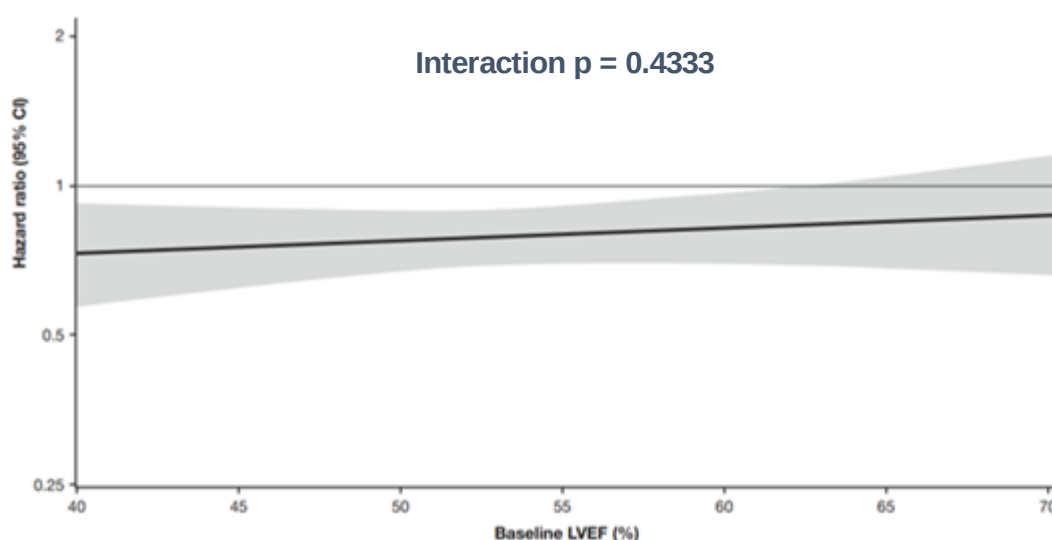
Figura 7. Análise pré-especificada do desfecho primário por 3 subcategorias de fração de ejeção



3.1.4.1. Análises pré-especificadas dos desfechos secundários de HIC por FE (<50%, 50 a <60%, ≥60%)

Observa-se um teste de tendência $p < 0,05$ para a ocorrência de HIC primeira e recorrente (HIC total) sendo o HR 1,06 (IC95% 0,76-1,46) com p para interação 0,0077. Não é observada, porém, essa tendência para o componente de morte CV do desfecho primário (teste de tendência $p = 0,7865$) (23, 56).

Figura 8. Análise pré-especificada do desfecho primário por fração de ejeção como variável contínua, modelo linear

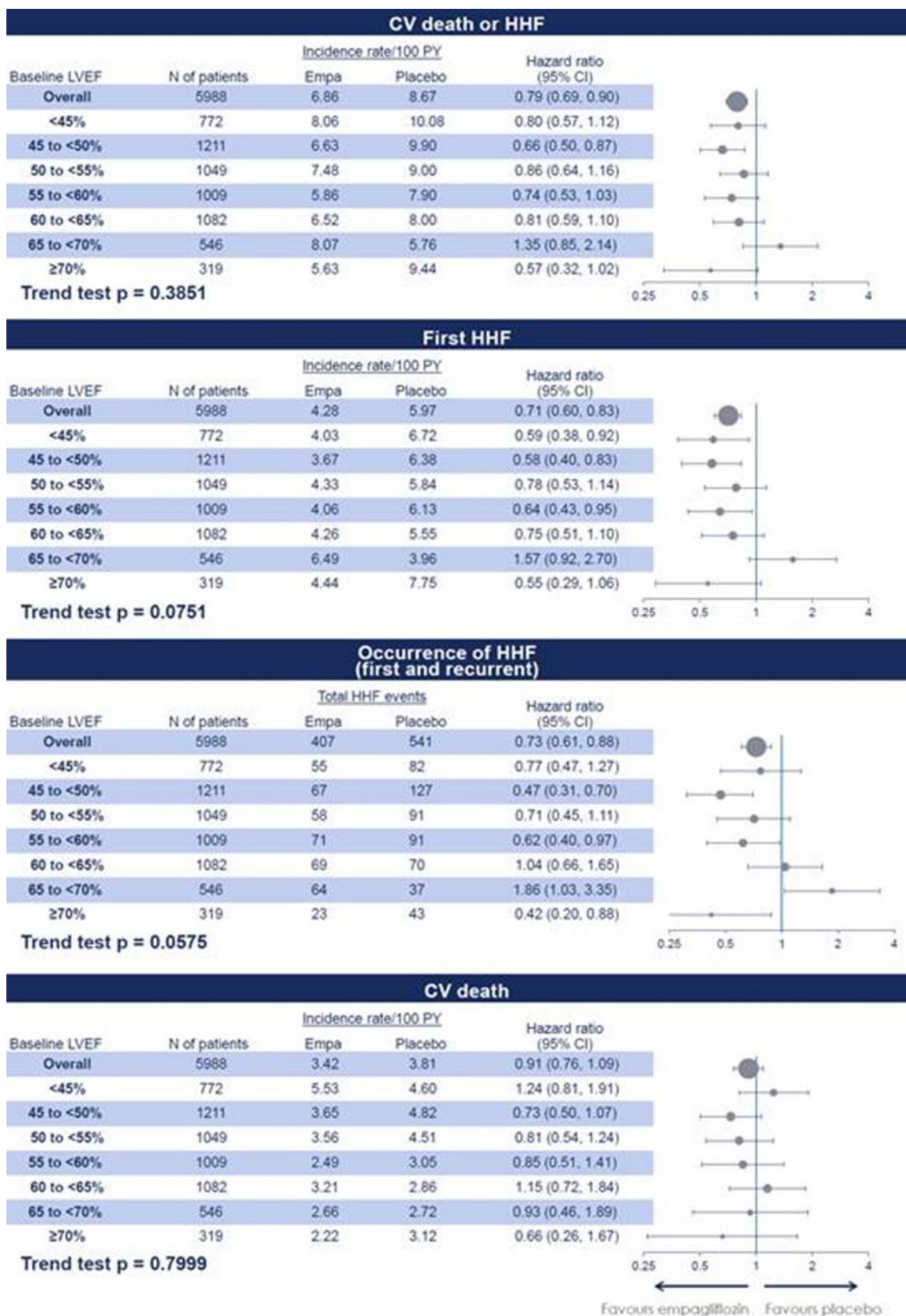


3.1.4.2. Análises post-hoc dos desfechos de IC por FE

Para entender melhor essas diferenças do desfecho secundário, foi feita uma análise de subgrupo pela FE de forma mais detalhada para os desfechos de IC, usando um incremento de 5% de FE para categorizar os pacientes (55, 56).

Não foi observada tendência consistente por FEVE para qualquer desfecho analisado, com todos os valores p de interação >0,05, indicando que os resultados para os subgrupos foram consistentes com os desfechos na população geral do estudo. No entanto, somente para pacientes com FE de 65 a <70%, o HR ficou acima de 1 para a primeira HIC e a ocorrência total de HIC (primeira e recorrente). O HR para morte CV foi consistente entre os subgrupos. Como a maioria dos desfechos primários foram HIC, consequentemente o HR para o desfecho primário no subgrupo com FE de 65 a <70% para morte CV ou HIC também foi acima de 1 (Figura 9).

Figura 9. Análise pré-especificada do desfecho primário por fração de ejeção como variável contínua, modelo linear (55, 56)



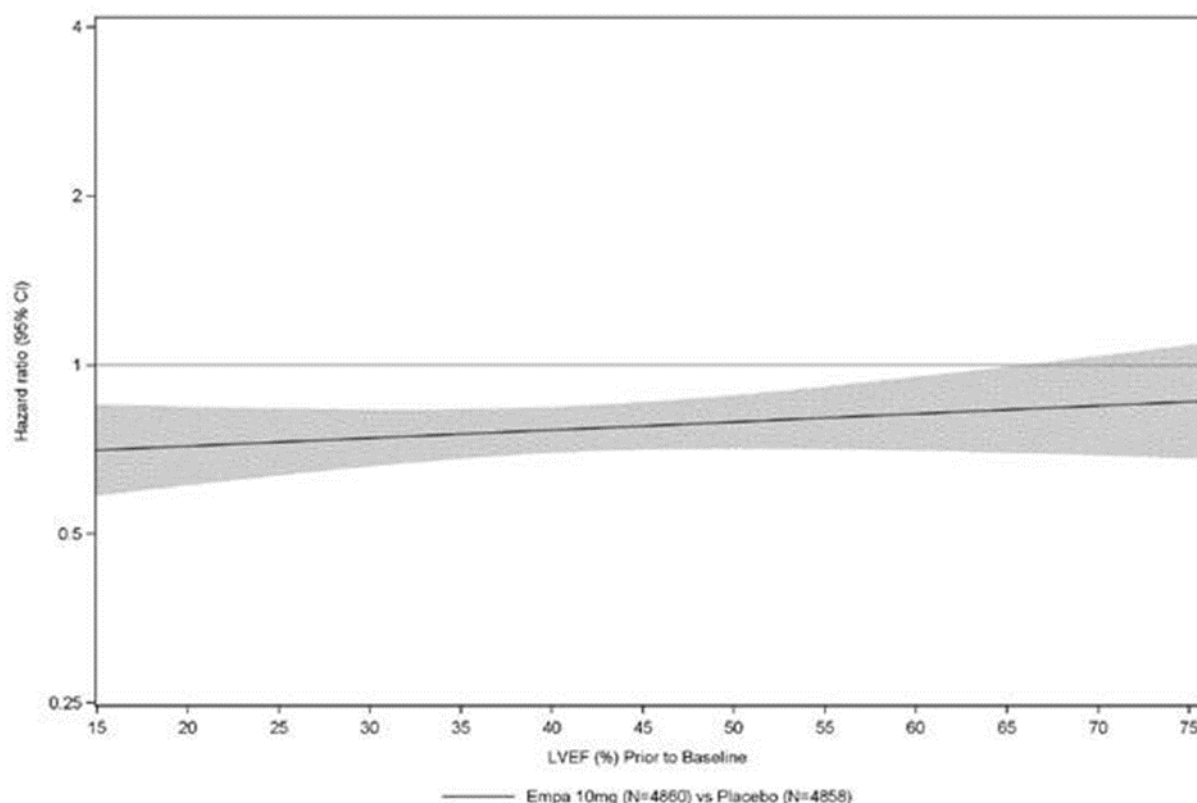
Para a primeira HIC, no subgrupo de FEVE 60 a <65%, o HR foi de 0,75 (IC95% 0,51 – 1,10). O HR foi >1 no subgrupo FEVE 65 a <70% (HR 1,57, IC95% 0,92 – 2,70), mas no subgrupo FEVE ≥70% o HR voltou a <1 (HR 0,55, IC95% 0,29 a 1,06). Notavelmente, o número de pacientes é baixo neste último subgrupo (n=319), mas o menor HR no subgrupo com FEVE ≥70% contradiz as sugestões de uma diminuição de efeito nos subgrupos de FEVE mais elevada. Para as análises da ocorrência total de HIC (primeira e recorrente), o HR foi >1 para dois subgrupos, ou seja, subgrupo FEVE 60 a <65% (HR 1,04, IC95% 0,66 – 1,65) e FEVE 65 a <70% (HR 1,86, IC95% 1,03 – 3,35). Mas, novamente, no subgrupo FEVE ≥70%, observou-se HR <1 (HR 0,42, IC95% 0,20 - 0,88).

Dessa forma, o subgrupo com FEVE de 65 a <70% claramente destoa entre os 7 subgrupos em relação aos resultados da primeira HIC e a ocorrência total de HIC. Nenhuma razão biológica ou fisiopatológica plausível pode explicar que pacientes com FEVE de 65 a <70% responderiam ao tratamento de forma consideravelmente diferente daqueles com FEVE menor (por exemplo, 60 a <65%) ou maior (≥70%). Sendo assim, a diferença parece estar relacionada ao acaso. Com base nesses achados, não se pode dizer que há uma diminuição da eficácia da empagliflozina em pacientes com FEVE mais elevada.

Para avaliar os efeitos do tratamento com empagliflozina em todo o espectro de IC, e possibilitar sua aprovação independente da FEVE, foi feita uma análise combinada dos estudos EMPEROR-Reduced (54) e EMPEROR-Preserved (23) (EMPEROR-Pooled) da FEVE como uma variável linear contínua. Não foi mostrada interação por FEVE ($p = 0,2981$) para o desfecho primário (Figura 10).

Conclui-se que o estudo EMPEROR-Preserved é adequadamente representativo da população geral de pacientes com FEVE > 40%, e os dados suportam o uso de empagliflozina na população geral de pacientes. Limitar a indicação a um determinado limiar de FEVE não é suportado pelos resultados dos testes citados anteriormente.

Figura 10. Análise do desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, por fração de ejeção (%) [contínua] nos estudos EMPEROR, post-hoc



3.2.Evidências Clínicas – Conclusões

A adição de empagliflozina ao tratamento padrão para pacientes adultos com ICFEp e ICFEIr traz benefício mensurável e estatisticamente significativo no desfecho combinado de morte cardiovascular e HIC, nas taxas de HIC, na desaceleração da progressão da disfunção renal, e na qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, a empagliflozina surge como o primeiro tratamento eficaz neste grupo de pacientes, que, até o momento, sofria com a ausência de opções de fármacos que demonstrassem benefício consistente em desfechos clinicamente relevantes.

4. Evidências Econômicas

4.1. Análise de Custo-Efetividade

Foi realizada análise de custo-efetividade, com a finalidade de avaliar o uso de empagliflozina, em pacientes com ICFEp e ICFEIr, no contexto do sistema público de saúde brasileiro.

4.1.1. Métodos

4.1.1.1. Objetivo

O objetivo foi avaliar possíveis custos e benefícios em saúde, do uso de empagliflozina para tratamento de pacientes adultos com ICFEp e ICFEIr, em comparação com o tratamento padrão.

4.1.1.2. População Alvo

A população alvo foi de pacientes adultos com ICFEp e ICFEIr.

4.1.1.3. Perspectiva

A perspectiva adotada na presente análise é do Sistema Único de Saúde.

4.1.1.4. Horizonte temporal

Foi utilizado horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*).

4.1.1.5. Intervenção e comparador

A intervenção no modelo é a adição de empagliflozina ao tratamento padrão, e o comparador é o tratamento padrão da ICFEp e ICFEIr, atualmente disponível no SUS, que inclui os fármacos para tratamento de doenças de base, com hipertensão e diabetes mellitus (diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, beta-bloqueadores, antagonistas dos receptores da angiotensina II, etc.), diuréticos de alça para tratamento da

congestão, o uso de espironolactona quando indicado, e quaisquer outras terapias para as variadas comorbidades de ICFEp e ICFEIr.

4.1.1.6. Desconto

De acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (57), foi aplicada taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, com a exploração de diferentes taxas na análise de sensibilidade.

4.1.1.7. Desfechos

O desfecho de efetividade principal do modelo foi o ganho de anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-years* [QALY]). Como desfecho adicional, são analisadas hospitalizações evitadas.

Como desfecho de custos, foram utilizados os custos diretos de tratamento com empagliflozina, em comparação com o custo do tratamento padrão para ICFEp e ICFEIr, sob a perspectiva do SUS. Não foram incluídos custos indiretos, conforme preconizado pelas diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde (57).

Os desfechos de custo e de efetividade foram combinados através do cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), descrita abaixo:

$$RCEI = \frac{CUSTO_{empagliflozina} - CUSTO_{tratamento\ padrão}}{EFETIVIDADE_{empagliflozina} - EFETIVIDADE_{tratamento\ padrão}}$$

4.1.1.8. Modelo

Trata-se de modelo de estados transicionais (modelo de Markov), criado com o objetivo de computar a progressão e gravidade da doença, com base na transição de pacientes entre vários estados de saúde, em ciclos mensais, feito no software *Microsoft Excel*.

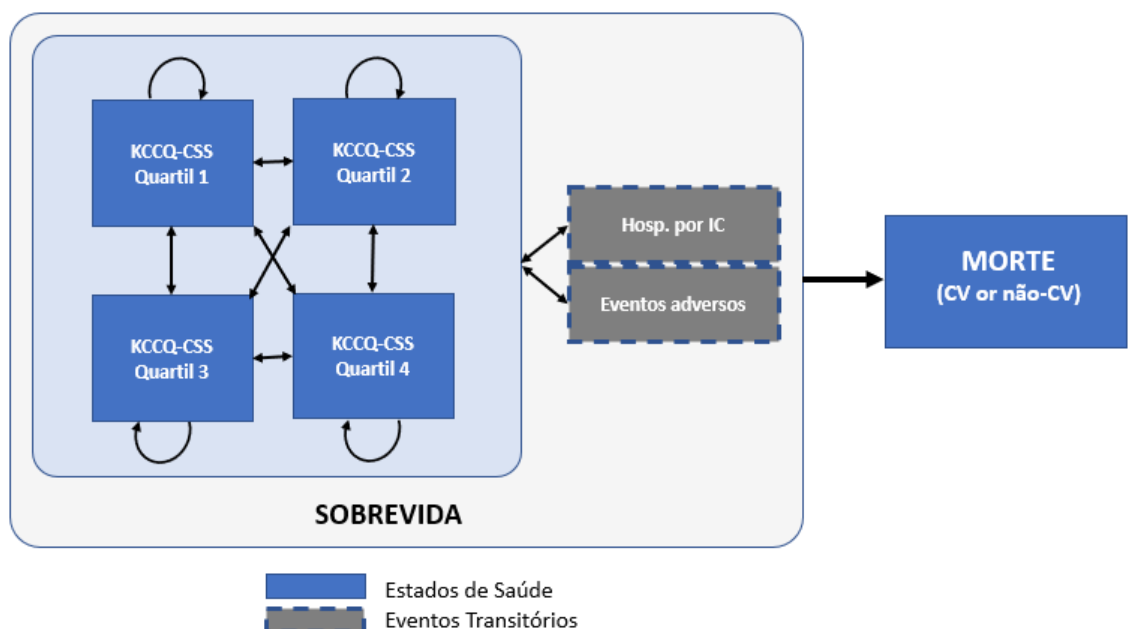
Os estados de saúde são definidos como níveis no *score* de gravidade clínica do KCCQ, no caso-base. Uma análise de cenário, em que os estados de saúde são baseados na classe funcional NYHA, também foi realizada.

Em cada ciclo do modelo, os estados de saúde são atualizados, e utilizados como preditores tempo-dependentes, em equações que estimam a taxa de hospitalizações por IC, morte cardiovascular, e morte por qualquer causa.

Adicionalmente, durante os ciclos, o modelo computa outros eventos adversos de interesse, incluindo a sua duração, e o seu impacto nos escores de utilidade. Os valores de utilidade são baseados no questionário EuroQoL Cinco Dimensões, Cinco Níveis (EQ 5D-5L), mapeado para três níveis (EQ-5D-3L), para manter conformidade com outros modelos que realizaram análises semelhantes, inclusive o modelo utilizado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido.

A estrutura esquemática do modelo se encontra na Figura 11.

Figura 11. Estrutura esquemática do modelo de custo-efetividade

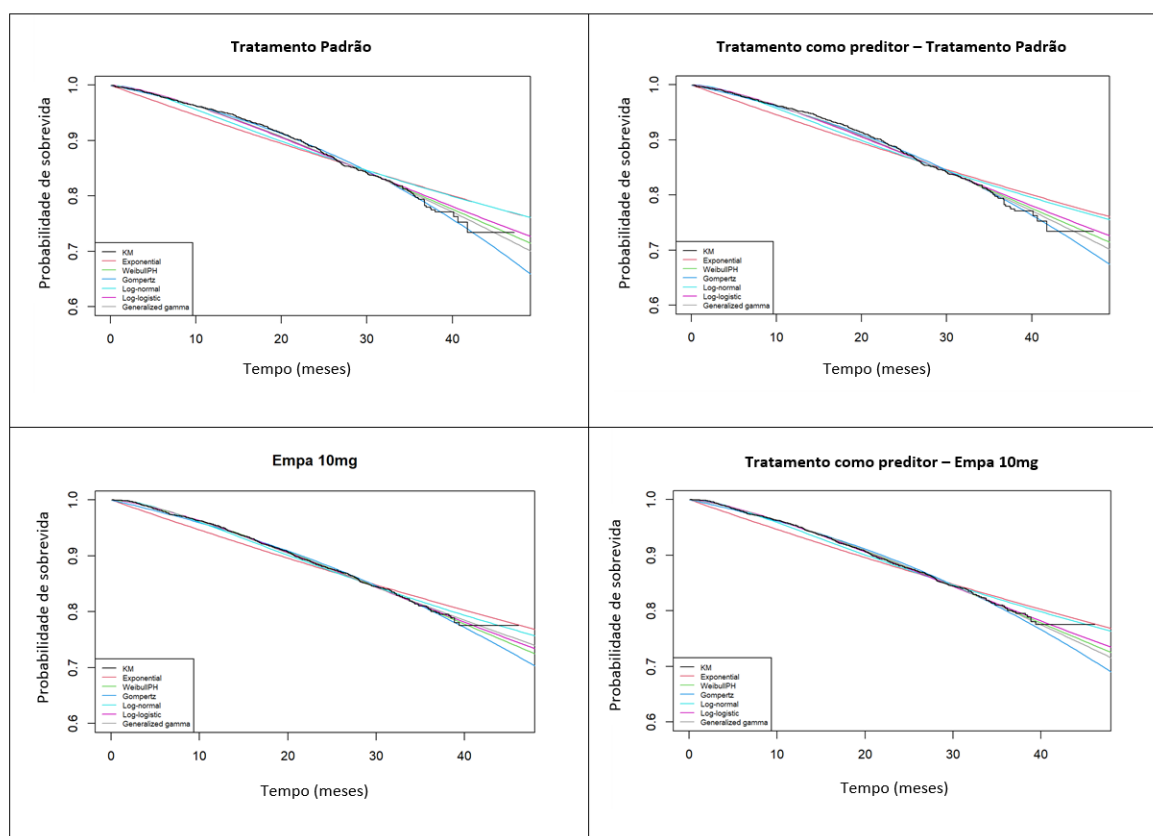


CV: cardiovascular; Hosp. por IC: hospitalização por insuficiência cardíaca; KCCQ-CSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* – escore clínico sumário.

4.1.1.9. Dados de eficácia e eventos

Para a definição das curvas de sobrevida, foi realizada extrapolação dos dados do estudo EMPEROR-Preserved, baseada em modelo paramétrico de sobrevida, utilizando múltiplas distribuições (exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz, e gama). Destas, a decisão a respeito da mais adequada foi realizada com base em análise visual, critérios de “goodness-of-fit” incluindo Critérios de Informação de Akaike e o critério de informação Bayesiano (*Akaike information criterion* [AIC]; *Bayesian information criterion* [BIC]), e também na avaliação de plausibilidade clínica (Figura 12 e Tabela 11).

Figura 12. Curvas de sobrevida observada e previstas durante o seguimento do estudo EMPEROR-Preserved



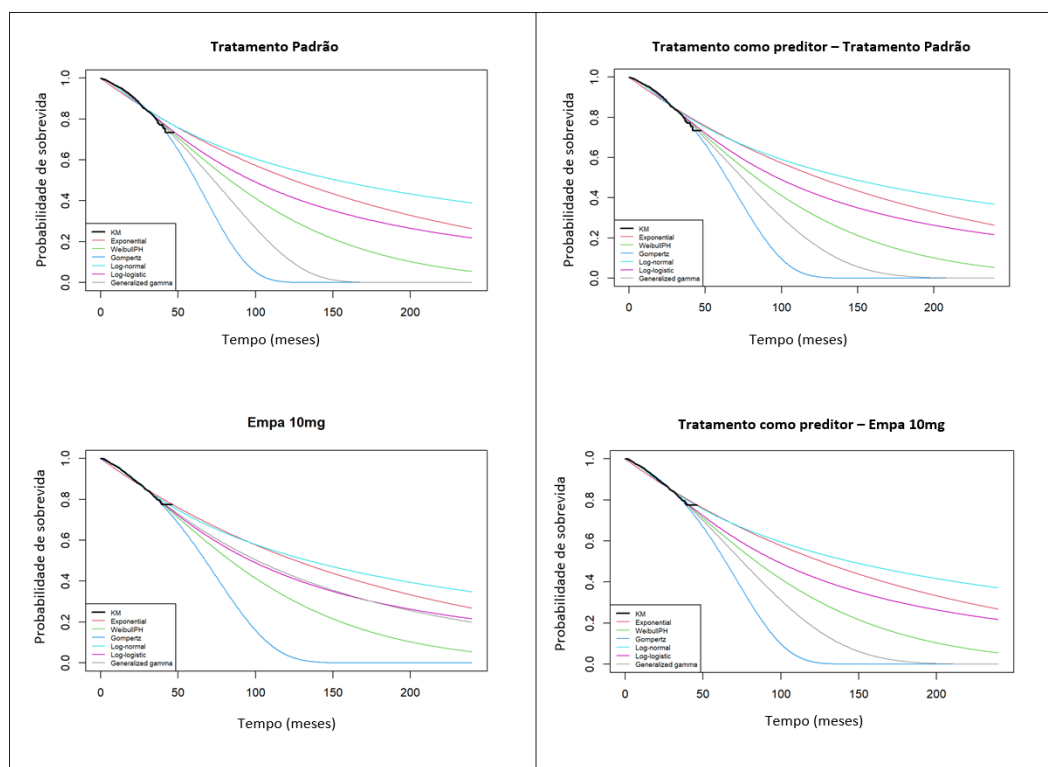
KM = Kaplan-Meier; Empa = empagliflozina

Tabela 11. Estimativas de sobrevida dos modelos de mortalidade por qualquer causa

Modelo	Tratamento Padrão		Empagliflozina 10mg	
	Mediana	Média	Mediana	Média
Exponencial	10,4	15,0	10,5	15,2
Weibull (PH)	7,0	8,3	7,0	8,4
Gompertz	5,1	5,0	5,6	5,5
Log-normal	12,7	45,4	11,2	33,4
Log-logística	8,1	22,3	8,1	21,8
Gama	6,1	6,1	8,4	13,0

Pode-se observar que os modelos log-normal e log-logística resultam em estimativas de sobrevida implausivelmente altas. O modelo exponencial supõe um *hazard* constante, o que não é plausível para a mortalidade de uma população de 71 anos de idade média. Os demais modelos (Weibull, Gompertz, gama) são mais semelhantes com relação à estimativa de sobrevida. As curvas de extrapolação resultantes fornecem um contexto mais claro da sobrevida predita (Figura 13).

Figura 13. Curvas de sobrevida extrapoladas



KM = Kaplan-Meier; Empa = empagliflozina

Com base na ausência de evidências fortes contra a presunção de *hazards* proporcionais, e também nas considerações acima, o modelo Weibull com tratamento como preditor foi o escolhido para as análises.

Ao modelo de mortalidade Weibull, foram incluídos preditores adicionais de mortalidade, com base nos achados do estudo EMPEROR-Preserved. Destaca-se que o tratamento em si não tem efeito estatisticamente significativo na curva de mortalidade. Por outro lado, fatores como fibrilação/*flutter* atrial, *status* de DM, TFG, idade, sexo, raça, região, quartil basal do escore KCCQ, NT-proBNP, IC prévia, IMC, tempo até o diagnóstico de IC, classe NYHA, frequência cardíaca basal, escore EQ-5D basal, ressincronização cardíaca, e medicação prévia para IC atuam como preditores para a mortalidade, (Anexo I), que descreve os parâmetros de sobrevida do modelo.

Com relação à mortalidade cardiovascular, foi realizado processo análogo ao descrito para a mortalidade por qualquer causa. Como resultado, foram obtidas equações de sobrevida ao longo do seguimento no modelo, conforme descrito na Tabela 12.

Tabela 12. Equações de sobrevida resultantes

Parâmetro	Morte por qualquer causa			Morte CV		
	Coeficiente	EP	p-valor	Coeficiente	EP	p-valor
Alfa	0,322	0,0432	0,000	0,201	0,0521	0,000
Beta	-10,716	0,0000	0,001	-10,150	0,0000	0,006
Efeito do tratamento	Zero	0,0688	0,821	-0,082	0,0931	0,380
Escore KCCQ – Q2*	-0,332	0,0899	0,000	-0,328	0,1180	0,005
Escore KCCQ – Q3*	-0,601	0,0958	0,000	-0,709	0,1303	0,000
Escore KCCQ – Q4*	-0,969	0,0991	0,000	-1,147	0,1383	0,000

* vs. Q1; CV = cardiovascular; EP = erro padrão; Q = quartil

A probabilidade de interrupção do tratamento passou pela mesma definição através de análise paramétrica, apenas para pacientes no grupo empagliflozina, seguindo os mesmos critérios das curvas de sobrevida para definição do melhor modelo preditivo.

A transição entre quartis de escore KCCQ, conforme observado no estudo EMPEROR-Preserved, varia ao longo de três períodos de tempo, com base nas observações realizadas nas semanas zero, 12, 32, e 52 do estudo. Para a progressão além do primeiro ano, as matrizes de transmissão mensais do último período são utilizadas, considerando-se que as probabilidades permanecem constantes ao longo do tempo.

Tabela 13. Probabilidades de transição entre quartis de escore KCCQ

Transição de quartil KCCQ (De -> Para)	Empagliflozina			Controle		
	Meses de tratamento					
	1-3	4-8	9+	1-3	4-8	9+
1 -> 1	0,814	0,912	0,926	0,828	0,913	0,926
1 -> 2	0,158	0,076	0,063	0,138	0,072	0,060
1 -> 3	0,023	0,010	0,011	0,033	0,011	0,010
1 -> 4	0,005	0,002	0,000	0,001	0,004	0,004
2 -> 1	0,067	0,063	0,064	0,090	0,064	0,056
2 -> 2	0,731	0,840	0,847	0,742	0,848	0,867
2 -> 3	0,165	0,081	0,085	0,140	0,077	0,066
2 -> 4	0,037	0,016	0,004	0,028	0,011	0,011
3 -> 1	0,017	0,005	0,003	0,010	0,005	0,011
3 -> 2	0,091	0,077	0,078	0,093	0,076	0,074
3 -> 3	0,723	0,838	0,842	0,735	0,848	0,845
3 -> 4	0,169	0,080	0,077	0,162	0,071	0,070
4 -> 1	0,005	0,003	0,000	0,001	0,004	0,001
4 -> 2	0,010	0,009	0,006	0,016	0,008	0,008
4 -> 3	0,085	0,058	0,052	0,090	0,053	0,056
4 -> 4	0,900	0,930	0,942	0,893	0,935	0,935

A taxa de eventos de HIC foi estimada através de um modelo de equações de estimação generalizadas de Poisson para medidas repetidas, com a contribuição do tratamento, e demais preditores encontrados no estudo EMPEROR-Preserved, na definição da taxa em cada mês.

4.1.1.10. Uso de Recursos

Uso de empagliflozina

No grupo submetido ao tratamento com empagliflozina, o modelo considera a posologia de empagliflozina utilizada no ECR EMPEROR-Preserved, de 10mg/dia. Além da empagliflozina, o modelo considera os custos dos demais medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com ICFeP e ICFeIr, seguindo as proporções e as doses médias encontradas no EMPEROR-Preserved, conforme descrito na Tabela 14.

Tabela 14. Uso de medicamentos no modelo, extraída do estudo EMPEROR-Preserved

Classe de medicamento	Percentual da população em uso
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA)	40,2%
Bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)	38,7%
Antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM)	37%
Beta-bloqueadores	86%
Ivabradina	1%

OBS: para adequar à realidade brasileira, foi presumido que todos os pacientes em uso de ARM fizeram uso de espironolactona.

Para os custos relacionados a medicamentos, a fonte foi a tabela publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em março de 2022. Na análise caso-base, foi utilizado o preço de Preço Fábrica (PF) com 18% de ICMS. Como análise de cenário alternativo, foi utilizado o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem incidência de impostos (Tabela 15).

Tabela 15. Custos de fármacos no tratamento padrão. Fonte: CMED, 2022

Fármaco	Custo mensal (PF 18%)	Custo mensal (PMVG 0%)
Ivabradina	R\$ 191,90	R\$ 120,17
Captopril	R\$ 55,94	R\$ 36,00
Enalapril	R\$ 50,83	R\$ 32,71
Lisinopril	R\$ 69,52	R\$ 44,73
Ramipril	R\$ 180,25	R\$ 115,99
Bisoprolol	R\$ 49,69	R\$ 31,97
Carvedilol	R\$ 181,72	R\$ 116,93
Metroprolol	R\$ 51,72	R\$ 33,28
Nebivolol	R\$ 131,20	R\$ 82,15
Candesartana	R\$ 103,38	R\$ 66,52
Valsartana	R\$ 53,29	R\$ 34,29
Losartana	R\$ 84,74	R\$ 54,53
Espironolactona	R\$ 17,92	R\$ 11,53

O preço na CMED da empagliflozina (Jardiance®) para as apresentações de 10mg com 30 comprimidos é de R\$ 217,35, considerando o Preço Fábrica (PF) com 18% de ICMS e incidência de 12% de PIS/Cofins válido a partir de 01 de abril de 2022. 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 custos de eventos adversos com atendimento hospitalar foram calculados através do levantamento no SIH/SUS do DATASUS dos valores médios pagos por AIH durante o ano de 2021 para o evento correspondente, buscando pelo código do CID-10 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde da Organização Mundial da Saúde). Em caso de múltiplos códigos CID correspondentes ao evento, foi calculada média ponderada pelo número de AIHs (Autorizações de Internação Hospitalar) aprovadas (Tabela 16). No caso de eventos adversos com atendimento ambulatorial, foi pressuposto o custo referente a uma consulta médica em atenção especializada do Sigtap/DATASUS, submetida ao fator de correção de 2,8, conforme proposto em publicação do Ministério da Saúde (58).

Tabela 16. Custos de eventos agudos com hospitalização no modelo. Fonte: DATASUS, 2021

Evento / procedimento	Custo
Hospitalização por insuficiência cardíaca	R\$ 1.973,85
Cetoacidose diabética	R\$ 863,62
Hipovolemia	R\$ 224,42
Infarto agudo do miocárdio	R\$ 4.039,79
Outras doenças isquêmicas do coração	R\$ 4.779,84
Lesão hepática	R\$ 4.807,37
Lesão renal aguda	R\$ 3.483,52
Hipotensão	R\$ 857,26
Fratura óssea	R\$ 847,40
Acidente vascular cerebral	R\$ 1.536,70

Os custos de eventos adversos são computados no modelo de acordo com as taxas de eventos adversos observados no estudo EMPEROR-Preserved, com probabilidade de internação hospitalar presumida com base em critérios clínicos, com percentuais semelhantes aos utilizados no modelo submetido ao NICE para ICFer (59), conforme demonstrado na Tabela 17.

Tabela 17. Distribuição de eventos hospitalares e ambulatoriais

Evento	Custo ambulatorial	Custo hospitalar	Percentual de internação hospitalar
Infecção urinária	R\$ 28,00	-	0%
Infecção genital	R\$ 28,00	-	0%
Lesão renal aguda	-	R\$ 3.483,52	100%
Lesão hepática	R\$ 28,00	R\$ 4.807,37	50%
Depleção de volume	R\$ 28,00	-	0%
Hipotensão	R\$ 28,00	-	0%
Evento hipoglicêmico	R\$ 28,00	R\$ 863,62	50%
Fratura óssea	-	R\$ 847,40	100%
Hipercalemia	R\$ 28,00	-	0%
Tosse	R\$ 28,00	-	0%
Tontura	R\$ 28,00	-	0%
Cetoacidose	R\$ 28,00	R\$ 863,62	50%

Também foram computados custos relacionados a consultas ambulatoriais periódicas, com custo referente a uma consulta médica em atenção especializada do Sigtap/DATASUS, submetida ao fator de correção de 2,8. Foram consideradas em média 6 consultas por paciente, por ano (60).

4.1.1.11. Utilidade

A utilidade base em cada estado de saúde foi retirada das medidas realizadas no estudo EMPEROR-Preserved, baseadas na escala EQ-5D de 5 níveis, dos pacientes brasileiros participantes do estudo e ajustadas para o país com base nos valores de referência para a população brasileira (61). Os questionários foram respondidos pelos pacientes no *baseline*, nas semanas pós-randomização 12, 32, 52, 100, e 148, quando ocorreu interrupção de tratamento, e 30 dias após término do estudo.

Sobre os valores obtidos pelo EQ-5D, foram construídos preditores tempo-dependentes, representando o tempo desde a mais recente HIC ou evento adverso. No caso das hospitalizações por IC, a *disutility* é aplicada ao longo de 12 meses, e, no caso dos demais eventos adversos, ao longo de 1 mês.

As *disutilities* impostas por cada evento adverso foram obtidas de análises de dados do estudo EMPEROR-Preserved ou da literatura, e posteriormente validadas por organizações de pacientes na submissão ao NICE de empagliflozina para ICFeR (59). Os dados resultantes se encontram na Tabela 18.

Tabela 18. Medidas de utilidade no modelo

Parâmetro	Utilidade média	Erro-padrão	Fonte
Quartis de escore KCCQ			
Quartil 1	0,6020	0,0037	EMPEROR-Preserved, pacientes brasileiros
Quartil 2	0,6742	0,0037	
Quartil 3	0,7538	0,0040	
Quartil 4	0,8302	0,0043	
Disutility por eventos adversos			
Hospitalização por IC	-0,3115	0,074	EMPEROR-Preserved, pacientes brasileiros
Lesão hepática	-0,035	0,014	
Infecção urinária	-0,025	0,012	
Lesão renal aguda	-0,008	0,009	
Depleção de volume	-0,017	0,012	Sullivan 2006 (62)
Fratura óssea	-0,113	0,022	
Hipotensão	-0,025	0,000	
Infecção genital	-0,038	0,008	
Evento hipoglicêmico	-0,002	0,001	Pollard 2017 (64)
			Peasgood 2016 (65)
Cetoacidose	-0,009	0,010	Pollard 2017 (64)
			Peasgood 2016 (65)

KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; IC = insuficiência cardíaca

4.1.1.12. Análise de Sensibilidade

Com a finalidade de verificar a sensibilidade dos resultados a eventuais incertezas nos parâmetros do modelo, foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística, com variação dos principais parâmetros de custos, efetividade e utilidade, incluindo os seguintes:

- Taxa de desconto, entre 0% e 10%;
- Efetividade, variação do impacto da empagliflozina na mortalidade e eventos cardiovasculares, entre zero e os valores do caso base, e utilizando diferentes

distribuições. Exclusão do efeito de descontinuação do tratamento ao longo do seguimento;

- Utilidade, variação dentro dos intervalos de confiança, tanto das utilidades dos estados de saúde, como dos valores de *disutility* associados a eventos adversos;
- Custos, variação em $\pm 20\%$ dos custos do tratamento, de eventos agudos, e da mortalidade.

A análise de sensibilidade probabilística foi conduzida com variação de todos os parâmetros relevantes, simultaneamente e aleatoriamente, utilizando distribuições de probabilidades para refletir a incerteza dos parâmetros, sendo rodadas 1.000 replicações.

4.1.1.13. Parâmetros relevantes presumidos (premissas)

A tabela abaixo lista alguns aspectos onde foi necessário presumir elementos contidos no modelo, e as respectivas justificativas para a abordagem utilizada.

Tabela 19. Parâmetros presumidos e justificativas

Premissas	Justificativa
Comorbidades não-relatadas no estudo EMPEROR-Preserved não são modeladas.	O papel de eventuais confundidores e comorbidades não influenciados pelo uso de empagliflozina é minimizado pelo processo de randomização, que garante o equilíbrio entre os braços de tratamento.
As equações de hospitalização por IC consideram apenas eventos de hospitalização por IC não-fatais.	Eventos fatais de hospitalização por IC são computados pelas equações de risco de morte cardiovascular.
Pacientes com dispositivos implantáveis (cardiodesfibrilador ou ressincronizador) recebem o implante antes da entrada no modelo	O modelo não inclui o custo de dispositivos implantáveis no tratamento padrão, para simplificação. Não há impacto esperado nos resultados.
Custo de morte não-cardiovascular é presumido como zero no caso base.	Espera-se que a morte não-cardiovascular seja semelhante em ambos os grupos de tratamento, e o objetivo do modelo é computar diferenças incrementais de custo determinadas pelo uso da empagliflozina. Diferentes valores são explorados na análise de sensibilidade.
O custo de efeitos colaterais leves de empagliflozina, como poliúria e desidratação relativa, não é incorporado.	Estes eventos geram mínimos custos sob a perspectiva do gestor, e não se esperaria impacto significativo no modelo.
Os cálculos baseados nas análises do ECR são extrapolados além do horizonte temporal do ECR durante a modelagem.	Limitação inerente a qualquer modelagem de custo-efetividade de longo prazo. Não há dados externos confiáveis disponíveis para estimar a taxa de eventos clínicos na população específica em questão.

IC = insuficiência cardíaca; ECR = ensaio clínico randomizado.

4.1.2. Resultados

Os resultados principais da análise se encontram na Tabela 20. Aplicando-se a taxa de desconto de 5%, o tratamento com empagliflozina resultou em ganho de 4,66 QALY, representando um ganho de 0,095 QALY em relação ao tratamento padrão, e 6,44 anos de vida ganhos, correspondentes a um ganho de 0,062 em relação ao tratamento padrão. O número absoluto de hospitalizações por IC *lifetime* foi de 61,3 a cada 100 pacientes usando empagliflozina, e de 68,7 a cada 100 pacientes usando o tratamento padrão, representando um NNT de 14 para HIC. Os custos totais ao longo do seguimento foram de R\$ 26.474 no grupo empagliflozina, e R\$ 18.518 no tratamento padrão, resultando em RCEIs de R\$ 83.483 por QALY, e R\$ 108.221 por HIC prevenida (Tabela 20). Sem a aplicação da taxa de desconto, observamos sobrevida global de 8,31 anos com empagliflozina, e 8,21 anos com o tratamento padrão. Os desfechos clínicos e de custos se encontram descritos em maiores detalhes na Tabela 21.

Tabela 20. Resultados do caso base

Intervenção	Custo total (R\$)	Hosp. por IC	QALY	RCEI (R\$/hosp. evitada)	RCEI (R\$/QALY)
Empagliflozina	R\$ 26.474	0,613	4,66		
Tratamento Padrão	R\$ 18.518	0,687	4,57		
Incremental	R\$ 7.956	-0,073	0,095	R\$ 108.221	R\$ 83.483

Hosp = hospitalização; QALY = ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI = razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 21. Desfechos clínicos

Resultado	Empagliflozina	Tratamento Padrão	Incremental
Taxas de eventos (por 100 pacientes-anos)			
Hospitalização por IC	7,38	8,37	-0,99
Morte CV	5,12	5,37	-0,25
Morte não-CV	6,80	6,69	0,11
Eventos adversos			
Infecção urinária	5,01	4,53	0,48
Infecção genital	0,76	0,39	0,37
Lesão renal aguda	7,08	7,26	-0,18
Lesão hepática	2,49	2,84	-0,35
Hipovolemia	6,03	5,38	0,65
Hipotensão	5,30	4,80	0,50
Evento hipoglicêmico	1,36	1,41	-0,05
Fratura óssea	2,36	2,30	0,06
Tempo em tratamento (não-descontado), anos de vida e QALYs (descontados) por paciente			
Tempo recebendo empagliflozina	3.81	NSA	
Total de anos de vida	6,44	6,38	0,06
KCCQ 1º quartil	1,23	1,30	-0,07
KCCQ 2º quartil	1,46	1,52	-0,06
KCCQ 3º quartil	1,55	1,51	0,05
KCCQ 4º quartil	2,20	2,05	0,15
Total de QALYs	4,66	4,57	0,095
KCCQ 1º quartil	0,75	0,80	-0,045
KCCQ 2º quartil	1,03	1,08	-0,045
KCCQ 3º quartil	1,21	1,17	0,038
KCCQ 4º quartil	1,83	1,71	0,126

IC = insuficiência cardíaca; CV = cardiovascular; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire;

QALY = anos de vida ajustados para qualidade.

No cenário alternativo onde o modelo não considera a taxa de descontinuação de empagliflozina, o ganho de QALY com empagliflozina foi de 0,176 QALY em relação ao tratamento padrão, com número absoluto de hospitalizações por IC *lifetime* de 52,4 a cada 100 pacientes usando empagliflozina, e de 68,7 a cada 100 pacientes usando o tratamento padrão, representando um NNT de 6 para HIC. Os RCEIs resultantes no cenário são de R\$ 86.965 por QALY, e R\$ 94.106 por HIC prevenida (Tabela 22).

Tabela 22. Resultados do cenário alternativo, sem taxa de descontinuação de empagliflozina

Intervenção	Custo total (R\$)	Hosp. por IC	QALY	RCEI (R\$/hosp. evitada)	RCEI (R\$/QALY)
Empagliflozina	R\$ 33.361	0,524	4,65		
Tratamento Padrão	R\$ 18.058	0,687	4,48		
Incremental	R\$ 15.303	-0,163	0,176	R\$ 94.106	R\$ 86.965

Hosp = hospitalização; QALY = ano de vida ajustado para qualidade; RCEI = razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados da análise de sensibilidade determinística podem ser visualizados na Tabela 23. Houve pouca variação dos resultados na maioria dos valores alternativos de parâmetros analisados.

Em termos de impacto na RCEI do modelo, o parâmetro de maior relevância foi o custo dos medicamentos utilizados. Outros parâmetros relevantes incluíram o impacto da empagliflozina no risco de HIC, e a magnitude da *disutility* por HIC. O diagrama de tornado, mostrado na Figura 14, representa graficamente o impacto no modelo da variação de parâmetros na análise de sensibilidade determinística.

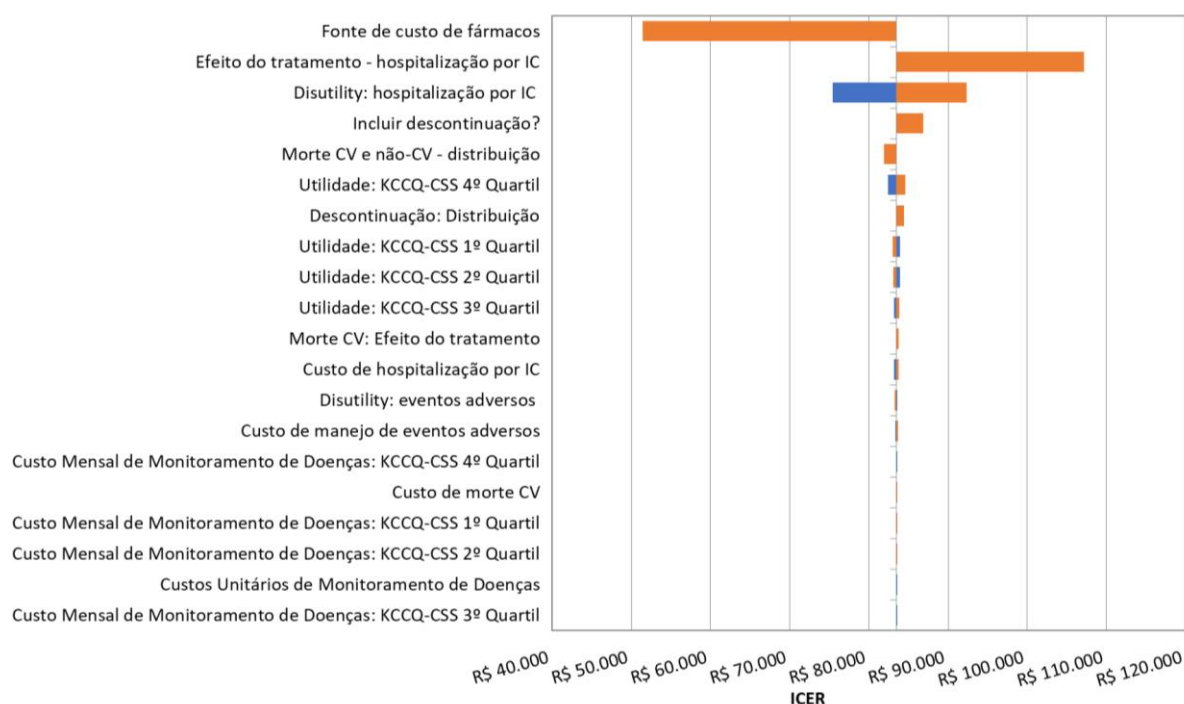
Tabela 23. Análise de sensibilidade determinística

Cenário	Caso base	Valor alternativo	Descrição	RCEI por QALY
Caso base	-	-	-	R\$ 83.483
Dados clínicos				
Morte CV e não-CV	Weibull	Exponencial	Distribuição alternativa	R\$ 81.930
Morte CV: Efeito do tratamento	-0,081838765	0	Remover o efeito do tratamento	R\$ 87.795
Hospitalização por IC: Efeito do tratamento	-0,253639061	0	Remover o efeito do tratamento	R\$ 107.183
Descontinuação: Distribuição	Gama	Weibull	Distribuição alternativa	R\$ 84.451
Incluir descontinuação?	Yes	No	Cenário alternativo	R\$ 86.848
Custos e uso de recursos				
Custo de hospitalização por IC	R\$ 1.974	R\$ 1.579,08	Diminuição em 20%	R\$ 83.759
		R\$ 2.368,62	Aumento em 20%	R\$ 83.207
Custo de morte CV	R\$ 1.726	R\$ 1.380,84	Diminuição em 20%	R\$ 83.535
		R\$ 2.071,27	Aumento em 20%	R\$ 83.430
Custos Unitários de Monitoramento de Doenças	Múltiplos valores	Múltiplos valores	Diminuição em 20%	R\$ 83.451
			Aumento em 20%	R\$ 83.514
Custo Mensal de Monitoramento de Doenças: KCCQ-CSS 1º Quartil	R\$ 20	R\$ 16	Diminuição em 20%	R\$ 83.520
		R\$ 24	Aumento em 20%	R\$ 83.446
Custo Mensal de Monitoramento de Doenças: KCCQ-CSS 2º Quartil	R\$ 20	R\$ 16	Diminuição em 20%	R\$ 83.514
		R\$ 24	Aumento em 20%	R\$ 83.451
Custo Mensal de Monitoramento de Doenças: KCCQ-CSS 3º Quartil	R\$ 20	R\$ 16	Diminuição em 20%	R\$ 83.458
		R\$ 24	Aumento em 20%	R\$ 83.507
Custo Mensal de Monitoramento de Doenças: KCCQ-CSS 4º Quartil	R\$ 20	R\$ 16	Diminuição em 20%	R\$ 83.407
		R\$ 24	Aumento em 20%	R\$ 83.959
Custo de manejo de eventos adversos	Múltiplos valores	Múltiplos valores	Diminuição em 20%	R\$ 83.650

Cenário	Caso base	Valor alternativo	Descrição	RCEI por QALY
			Aumento em 20%	R\$ 83.316
Fonte para custo de fármacos	PF 18%	PMVG 0%	Dados de custo alternativos	R\$ 51.429
Utilidades				
Utilidade: KCCQ-CSS 1º Quartil	0,53	0,5255	Limite inferior IC95%	R\$ 83.959
		0,5402	Limite superior IC95%	R\$ 83.959
Utilidade: KCCQ-CSS 2º Quartil	0,61	0,6072	Limite inferior IC95%	R\$ 83.075
		0,6219	Limite superior IC95%	R\$ 83.891
Utilidade: KCCQ-CSS 3º Quartil	0,68	0,6679	Limite inferior IC95%	R\$ 83.822
		0,6837	Limite superior IC95%	R\$ 83.150
Utilidade: KCCQ-CSS 4º Quartil	0,72	0,7146	Limite inferior IC95%	R\$ 84.621
		0,7314	Limite superior IC95%	R\$ 82.396
Disutility: hospitalização por IC	-0,34	-0,2611	Limite inferior IC95%	R\$ 92.306
		-0,4097	Limite superior IC95%	R\$ 75.436
Disutility: eventos adversos	Múltiplos valores	Múltiplos valores	Limite inferior IC95%	R\$ 83.288
			Limite superior IC95%	R\$ 83.578

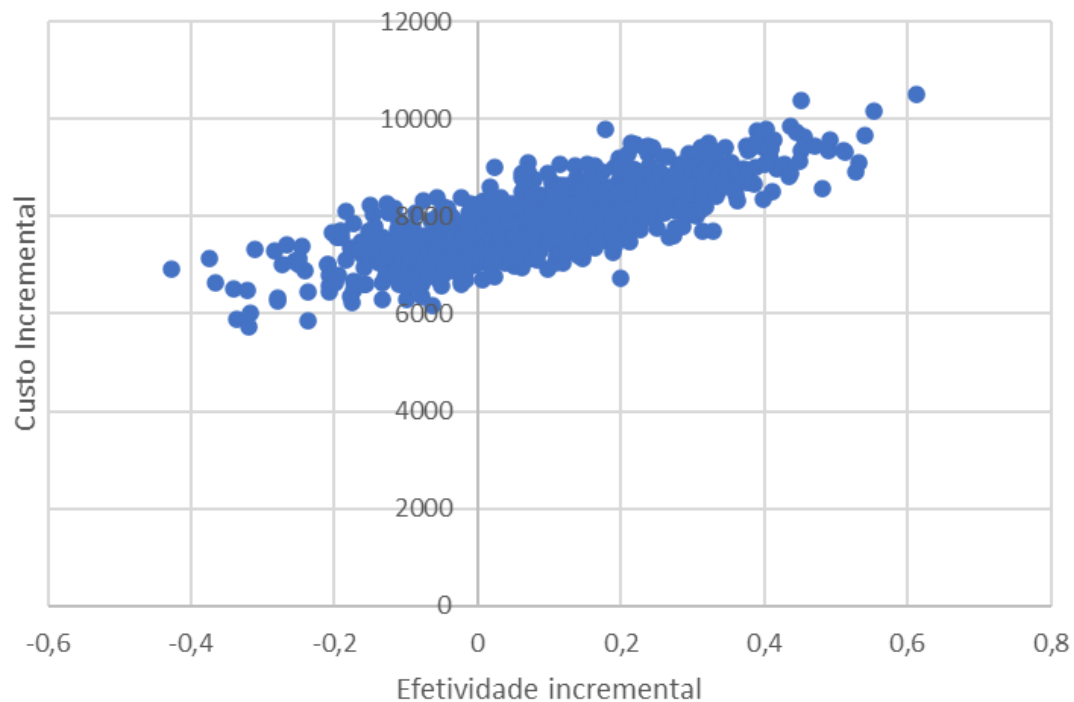
RCEI = razão de custo-efetividade incremental; CV = cardiovascular; IC = insuficiência cardíaca; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; PF 18% = Preço final com tributação 18%; PMVG 0% = preço máximo de venda ao governo, desonerado.

Figura 14. Diagrama de tornado



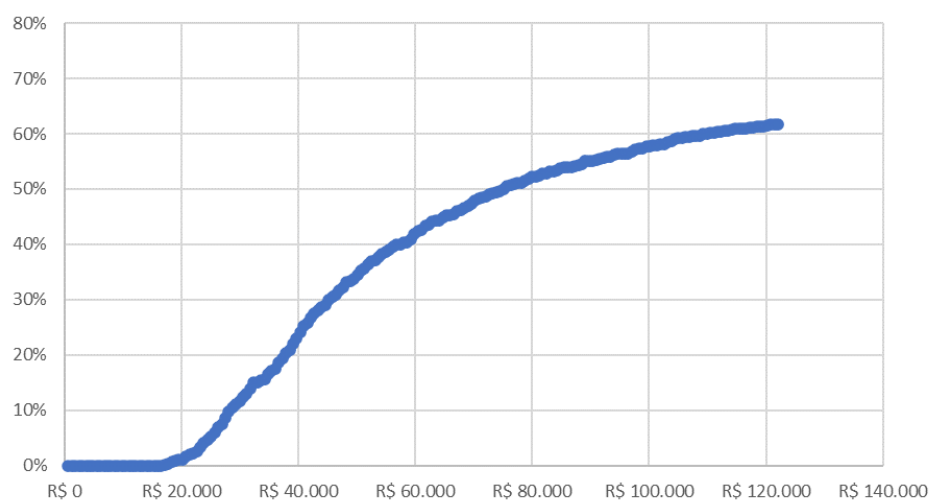
Na análise de sensibilidade probabilística, a RCEI média foi R\$ 83.918,72 por QALY. O diagrama de dispersão (*scatterplot*) das 1.000 simulações é mostrado na Figura 15, com o eixo x representando desfechos incrementais em QALY, e o eixo y representando custo incremental do uso de empagliflozina, em comparação com o tratamento padrão. Dentre as iterações, 75% ficaram no quadrante superior direito do plano de custo-efetividade, referente a um custo mais alto e efetividade mais alta da empagliflozina sobre o tratamento padrão. Destes, 82% das iterações produziram RCEI abaixo do limiar de disposição-a-pagar de R\$ 122.064, correspondente a 3 vezes o PIB per capita brasileiro (valor de 2020).

Figura 15. Diagrama de dispersão – Análise de sensibilidade probabilística



A curva de aceitabilidade (Figura 16) mostra que a empagliflozina atinge 50% de probabilidade de ser custo-efetiva a partir de um limiar de disposição-a-pagar de R\$ 75.069, e tem 62% de probabilidade de ser custo-efetiva com limiar de disposição-a-pagar de R\$ 122.064.

Figura 16. Curva de aceitabilidade



4.1.3. Resumo das características e resultados do modelo de custo-efetividade

A Tabela 24 resume as principais características do modelo, e seus resultados.

Tabela 24. Características principais do modelo econômico, e resultados obtidos

Parâmetro / característica	Especificação / resultado
1.Tipo de estudo	Custo-utilidade
2.Tecnologia	Empagliflozina
3.Comparador	Tratamento Padrão
4.População alvo	Adultos com ICFEp e ICFEIr
5.Desfecho	Custo por QALY ganho e custo por hospitalização prevenida
6.Horizonte temporal	Tempo de vida (<i>lifetime</i>)
7.Taxa de desconto	5% para custos e QALYs
8.Perspectiva	SUS
9.Modelo	Estados transicionais (Markov)
10.Tipos de custos	Custos médicos diretos
11.Busca por evidências	Revisão sistemática
12.Origem dos dados econômicos	Artigos publicados, banco de preços em saúde, SIH-SUS
13.Origem dos dados de utilidade	Dados de literatura, adaptação brasileira de dados do ECR EMPEROR-Preserved
14.Razão de custo-efetividade incremental	Caso-base: R\$ 83.483 por QALY

ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEIr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida; QALY = anos de vida ajustados para qualidade; SUS = Sistema Único de Saúde; SIH-SUS = Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde; ECR = ensaio clínico randomizado.

4.2. Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi desenvolvida para avaliar o impacto financeiro da incorporação de empagliflozina ao SUS, para pacientes adultos com ICfEp e ICfElr, quantificando os recursos necessários em caso de incorporação ao sistema, em um horizonte de tempo de 5 anos. O padrão de uso e impacto nos desfechos de saúde são baseados no estudo EMPEROR-Preserved, e em dados de literatura sobre a população brasileira, atendimentos no SUS, e a morbimortalidade por ICfEp e ICfElr.

4.2.1. Métodos

4.2.1.1. População alvo

Tendo em vista o perfil de pacientes potencialmente acometidos por ICfEp e ICfElr, e a população incluída no estudo EMPEROR-Preserved, a população-alvo é composta pelos brasileiros entre 18 e 90 anos, com ICfEp e ICfElr, em classe funcional NYHA II e III.

A estimativa do IBGE é de que a população brasileira entre 18 e 90 anos será de 160,9 milhões de indivíduos em 2022, chegando a 168,3 milhões em 2027. Nesses indivíduos, estimou-se prevalência inicial de IC com base em dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) conduzida pelo IBGE em 2013 (66, 67), que quantificou em 1,1% a prevalência de IC, sem estratificação da FEVE.

A partir dessa prevalência inicial, com base em dados epidemiológicos (68, 69), e de forma a manter este relatório consistente com outras submissões recentes à CONITEC na área de IC (70, 71), foi estimado aumento anual de 2,12% na prevalência da doença.

Em seguida, para estimar a proporção de pacientes com FEVE preservada e FE levemente reduzida, dentre o total de pacientes com IC, utilizamos a estimativa de 44,9%, com base em dados do registro *Global Congestive Heart Failure*, (72). Adicionalmente, em linha com outros relatórios da área (70), o modelo adota percentual de subdiagnóstico dos pacientes, com base em opinião de especialistas. Foi realizada em outubro de 2020 pela empresa Inception, a pedido da Boehringer Ingelheim, uma pesquisa de mercado quantitativa com 91 cardiologistas e 30 clínicos gerais, com representatividade nacional e vasta

experiência clínica (mais de 70% desses médicos possuíam de 16 a 25 anos de profissão) por meio do preenchimento de um questionário online. A pesquisa contemplou perguntas relacionadas à primeira consciência dos sintomas pelos pacientes, etapas de pré-diagnóstico, diagnóstico, início do tratamento, monitoramento, adesão ao tratamento, mudanças de tratamento e perspectivas futuras. Como parte dos resultados, os médicos reportaram uma diferença significativa entre as taxas de diagnóstico entre os tipos de IC, sendo estimada a taxa de diagnóstico de ICFeR em 67% e de ICFEp em 27%, o que reafirma a maior dificuldade na jornada do paciente com ICFEp desde o pré-diagnóstico.

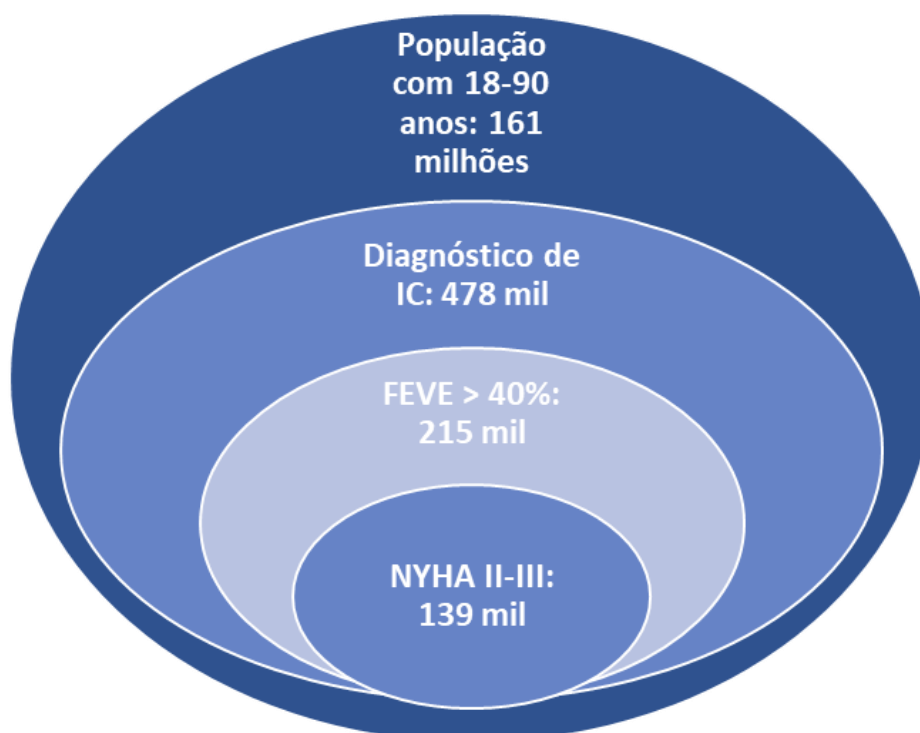
Para definição da proporção dos pacientes com ICFEp e ICFeIr que seriam elegíveis para o tratamento, estimamos o percentual de pacientes com classes NYHA II e III, utilizamos dados brasileiros de pacientes com IC (70, 73), onde foi observado que 65,0% dos pacientes se encontravam em classe NYHA II e III. A Tabela 25 resume os parâmetros do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 25. Parâmetros do caso-base da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Valor	Fonte
População com 18-90 anos (1º ano)	160,9 milhões	IBGE
Prevalência de IC (1º ano)	1,1%	PNS 2013 (66, 67)
Aumento anual da prevalência	2,12%	(68-71)
Diagnosticados	27%	Painel de Especialistas
Fração de ejeção > 40%	44,9%	(74)
NYHA II – III	65%	(70, 73)

IBGE = Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; IC = insuficiência cardíaca; PNS = pesquisa nacional de saúde; NYHA = *New York Heart Association*

Figura 17. Funil de pacientes elegíveis para tratamento



Com relação à difusão da tecnologia, no caso-base foram utilizados os mesmos percentuais de participação do mercado estimados em relatório recente da CONITEC na área de IC (71), com 10% de adoção da empagliflozina no primeiro ano, e aumento absoluto de 10% ao ano, atingindo 50% no quinto ano.

4.2.1.2. Análise de cenários alternativos

Como cenários alternativos, temos dados de levantamento realizado no Instituto do Coração (InCor) de São Paulo, ainda não publicados, que estimou que 40% dos pacientes com ICFeP sejam diagnosticados. Esse valor foi usado na análise de cenário mais arrojado, enquanto o valor de 20% de diagnóstico foi usado na análise de cenário mais conservador.

Outro cenário alternativo considerado foi de estimativa da população elegível com base nos dados do DATASUS. Pesquisando a base de dados com busca de atendimentos no SIA e SIH com CID I50, contabilizando por número de pacientes, encontramos 63.808

pacientes diagnosticados com IC em 2020. Utilizando a mesma proporção do caso-base, de 44,9% de pacientes com FEVE > 40%, e um pressuposto de que 100% dos pacientes encontrados com esse método seriam classe NYHA II ou III. Para estimar a progressão dessa demanda para os anos subsequentes, foi utilizada a curva estimada de crescimento populacional brasileiro disponibilizada pelo IBGE, considerando também o aumento estimado de prevalência de 2,12%, utilizado nas demais análises. A população elegível resultante nesse cenário alternativo se encontra descrita na Tabela 26.

Tabela 26. População elegível estimada por demanda aferida

	2022	2023	2024	2025	2026
População elegível	29.677	29.879	30.072	30.258	30.436

Cenários alternativos mais e menos conservadores de taxa de adoção foram também considerados (Tabela 27).

Tabela 27. Taxa de adoção de empagliflozina estimada

	2022	2023	2024	2025	2026
Caso-base	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário mais conservador	7%	10%	14%	19%	25%
Cenário menos conservador	15%	25%	37,5%	50%	65%

4.2.1.3. Análise do modelo

O modelo de impacto orçamentário utilizou os dados epidemiológicos descritos acima, em combinação com o número de eventos clínicos esperado no período, com base nas taxas obtidas do estudo EMPEROR-Preserved, produzindo resultados de custos de aquisição de fármacos, custos de eventos clínicos, e custos de manejo da doença, ao longo do horizonte temporal definido de 5 anos.

A soma dos componentes de custo gera os custos totais em cada cenário, produzindo as comparações e o impacto orçamentário incremental.

4.2.2. Resultados da Análise de Impacto Orçamentário

Os resultados da análise de impacto orçamentário são relatados nas tabelas a seguir, de acordo com os cenários de adoção do uso da empagliflozina no SUS. Ocorre incremento orçamentário de graus variáveis, nos diferentes cenários. Os valores são detalhados nas tabelas a seguir.

4.2.2.1. Caso-base

Tabela 28. Componentes dos custos no cenário atual com tratamento padrão isolado, R\$ – Caso-base

	2022	2023	2024	2025	2026
Custo de fármacos	279.012.711	287.840.930	296.792.273	305.792.667	314.933.209
Custo de morte ou hospitalização	28.354.254	29.251.408	30.161.075	31.075.727	32.004.621
Custo de outros eventos	45.937.523	47.391.029	48.864.805	50.346.658	51.851.586
Custo de manejo da doença	31.173.173	32.159.521	33.159.625	34.165.209	35.186.452
Custo total	384.477.661	396.642.888	408.977.778	421.380.262	433.975.867

Tabela 29. Componentes dos custos no cenário proposto com empagliflozina, R\$ – Caso-base

	2022	2023	2024	2025	2026
Custo de fármacos	300.767.774	332.727.755	366.216.361	401.165.218	437.712.410
Custo de morte ou hospitalização	27.758.827	28.022.875	28.260.967	28.465.420	28.644.205
Custo de outros eventos	45.553.913	46.599.534	47.640.642	48.664.943	49.686.605
Custo de manejo da doença	31.180.312	32.174.251	33.182.407	34.196.507	35.226.743
Custo total	405.260.826	439.524.414	475.300.377	512.492.087	551.269.963

Tabela 30. Componentes dos custos incrementais, R\$ – Caso-base

Incremental	2022	2023	2024	2025	2026
Custo de fármacos	21.755.062	44.886.825	69.424.088	95.372.551	122.779.201
Custo de morte ou hospitalização	-595.427	-1.228.534	-1.900.108	-2.610.307	-3.360.416
Custo de outros eventos	-383.610	-791.495	-1.224.163	-1.681.716	-2.164.981
Custo de manejo da doença	7.139	14.730	22.782	31.298	40.292
Custo total	20.783.165	42.881.526	66.322.599	91.111.825	117.294.096

Tabela 31. Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Caso-base

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	384.477.661	396.642.888	408.977.778	421.380.262	433.975.867	2.045.454.457
Empagliflozina	405.260.826	439.524.414	475.300.377	512.492.087	551.269.963	2.383.847.668
Incremental	20.783.165	42.881.526	66.322.599	91.111.825	117.294.096	338.393.211

4.2.2.2. Análise de Cenários Alternativos – Resultados

Inicialmente, analisamos cenários de adoção mais lenta ou mais acelerada da empagliflozina, gerando variação na taxa de adoção em cada ano, conforme descrito na Tabela 27. O impacto orçamentário em 5 anos variou de R\$ 168.864.690 a R\$ 434.052.010 (Tabela 32 e Tabela 33).

Adicionalmente, cenários com variação das taxas de diagnóstico de ICFe foram cogitados, variando entre 20% em um cenário mais conservador, até 40% em um cenário mais arrojado. O resultado foi de impacto incremental entre R\$ 250.661.638 e R\$ 501.323.276 (Tabela 34 e Tabela 35).

No cenário alternativo baseado em demanda aferida, com dados de atendimentos no DATASUS, o impacto orçamentário foi de R\$ 4.423.114 no primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 22.681.090 no quinto ano, e totalizando R\$ 67.495.072 em 5 anos (Tabela 36).

Tabela 32. Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de participação de mercado mais conservadora

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	384.477.661	396.642.888	408.977.778	421.380.262	433.975.867	2.045.454.457
Empagliflozina	399.025.876	418.083.651	439.928.325	464.658.379	492.622.915	2.214.319.146
Incremental	14.548.215	21.440.763	30.950.546	43.278.117	58.647.048	168.864.690

Tabela 33. Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de participação de mercado menos conservadora

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	384.477.661	396.642.888	408.977.778	421.380.262	433.975.867	2.045.454.457
Empagliflozina	415.652.408	450.244.796	491.881.027	535.270.044	586.458.192	2.479.506.467
Incremental	31.174.747	53.601.908	82.903.248	113.889.782	152.482.325	434.052.010

Tabela 34. Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de taxa de diagnóstico mais baixa

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	284.798.267	293.809.547	302.946.503	312.133.527	321.463.605	1.515.151.449
Empagliflozina	300.193.204	325.573.640	352.074.353	379.623.768	408.348.121	1.765.813.087
Incremental	15.394.937	31.764.094	49.127.851	67.490.241	86.884.516	250.661.638

Tabela 35. Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de taxa de diagnóstico mais alta

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	569.596.535	587.619.093	605.893.005	624.267.054	642.927.211	3.030.302.899
Empagliflozina	600.386.409	651.147.281	704.148.707	759.247.537	816.696.242	3.531.626.174
Incremental	30.789.874	63.528.187	98.255.702	134.980.482	173.769.031	501.323.276

Tabela 36. Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de estimativa de população por demanda aferida

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	81.825.284	82.380.269	82.914.100	83.426.766	83.917.658	414.464.077
Empagliflozina	86.248.398	91.286.496	96.360.011	101.465.497	106.598.748	481.959.149
Incremental	4.423.114	8.906.227	13.445.910	18.038.730	22.681.090	67.495.072

4.2.3.Limitações do modelo de impacto orçamentário

Para estimar a população-alvo do modelo, foi necessário usar dados da literatura internacional, e dados indiretos da literatura nacional, tendo em vista a indisponibilidade de dados nacionais diretos para popular todos os parâmetros.

Adicionalmente, o modelo não considera a descontinuação do tratamento, e as doses dos fármacos em uso são consideradas apropriadamente tituladas. Com relação ao início do tratamento, é assumido que todos os pacientes elegíveis iniciam o tratamento no início de cada ano. Estes são vieses conservadores, que podem superestimar a magnitude do impacto orçamentário da incorporação de empagliflozina ao SUS para o tratamento de pacientes com ICEFp e ICEFIr (FE>40%), NYHA II e III.

5. Considerações finais

A ICFEp e ICFeIr é uma patologia altamente prevalente, com grande impacto na qualidade de vida, morbidade e na mortalidade dos pacientes, e que gera custos significativos para o sistema público de saúde e previdenciários.

As terapias disponíveis atualmente no SUS carecem de demonstração de benefício significativo em desfechos clínicos. Sendo assim, o tratamento fica, em grande parte, restrito ao tratamento de comorbidades, e tentativa de controle dos sintomas com diuréticos.

A empagliflozina, molécula pertencente a classe iSGLT2, de fácil manejo, com apresentação em comprimido para administração por via oral uma vez ao dia sem necessidade de titulação de dose, demonstrou relevantes efeitos metabólicos, cardiovasculares e renais nessa população, trazendo benefício na evolução da ICFEp e da ICFeIr. No estudo EMPEROR-Preserved, o acréscimo de empagliflozina ao tratamento padrão resultou em redução de risco de morte cardiovascular ou HIC em 21%, redução de risco de HIC em 27%, além de benefício na qualidade de vida dos pacientes, proteção renal, reduzindo a piora e instalação de nefropatias. A empagliflozina apresenta bom perfil de tolerabilidade e segurança, sem risco de eventos adversos que possam prejudicar a adesão ao tratamento, como hipotensão.

Na análise econômica, observamos que o uso de empagliflozina resulta em aumento da efetividade do tratamento, com ganhos em QALY e redução de hospitalizações versus tratamento padrão isolado, com RCEI menores que 3 PIBs per capita por QALY e por hospitalização evitada. O impacto orçamentário incremental é proporcional ao tamanho da população potencialmente beneficiada pelo tratamento e variou de R\$ 20,8 milhões no primeiro ano a R\$ 117,2 milhões no quinto ano.

Importante pontuar que a empagliflozina é a única medicação aprovada pela ANVISA para o tratamento dos pacientes adultos com insuficiência cardíaca, independentemente da FEVE para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca e para retardar a perda da função renal, tanto que foi nominalmente indicada em diretriz clínica brasileira para o manejo de paciente com ICFEp e ICFeIr.

Considerando que não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que contemple o manejo do paciente com ICFEp e ICFeIr no SUS, uma vez que as terapias disponíveis

até então no sistema de saúde não demonstraram benefício significativo em desfechos clínicos, esse paciente possui uma necessidade médica não atendida, e tendo em vista a eficácia e a segurança apresentadas pela empagliflozina, o ganho de QALY e hospitalizações prevenidas, há robusta base clínico-farmacológica para que a empagliflozina seja reconhecida pelo SUS e passe a fazer parte do arsenal terapêutico de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE>40%) e classes funcionais NYHA II e III no âmbito do SUS, até então, com apenas tratamento sintomático e de co-morbididades disponível. E, de forma respeitosa, entendemos que esta inclusão, em um país continental e complexo como o Brasil, melhor responde aos princípios doutrinários do Sistema Único de Saúde da universalidade, integralidade e equidade; possibilitando que esses pacientes possam receber um medicamento seguro e eficaz, que tenha evidência robusta em melhora de desfechos clínicos e qualidade de vida.

A Boehringer Ingelheim ratifica o interesse em dialogar com todos os atores sociais que contribuem com a construção da política pública para ampliação de acesso aos pacientes com Insuficiência Cardíaca e fica à disposição para as oportunas discussões, viabilizando a implementação da presente proposta no Sistema Único de Saúde.

REFERÊNCIAS

1. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WAd, Almeida DRd, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2009;93:3-70.
2. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. Heart failure reviews. 2000;5(2):167-73.
3. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, Ball SG, Coats AJ, Cowley AJ, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. Eur Heart J. 1996;17(9):1390-403.
4. Ministério da Saúde do Brasil. DATASUS 2016 [Available from: <http://www.datasus.gov.br>].
5. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. Arq Bras Cardiol. 2015;104(6):433-42.
6. Brasil. Ministério da Previdência Social. Dados estatísticos - Previdência Social e INSS. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho-e-previdencia/pt-br/acesso-a-informacao/dados-abertos/dados-abertos-previdencia/previdencia-social-regime-geral-inss/dados-abertos-previdencia-social>.
7. Thangada ND, Agusala V, Ayers C, Pandey A. Abstract 15079: Prevalence and Prognostic Implications of Depression in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2019;140(Suppl_1):A15079-A.
8. Son YJ, Song Y, Nam S, Shin WY, Lee SJ, Jin DK. Factors associated with health-related quality of life in elderly Korean patients with heart failure. J Cardiovasc Nurs. 2012;27(6):528-38.
9. O'Donnell J, Smith-Byrne K, Velardo C, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Doherty A, et al. Self-reported and objectively measured physical activity in people with and without chronic heart failure: UK Biobank analysis. Open Heart. 2020;7(1):e001099.
10. Zugck C, Stork S, Stockl G, investigators RE-Cs. Long-term treatment with ivabradine over 12 months in patients with chronic heart failure in clinical practice: Effect on symptoms, quality of life and hospitalizations. Int J Cardiol. 2017;240:258-64.
11. Zhang J, Hobkirk J, Carroll S, Pellicori P, Clark AL, Cleland JG. Exploring quality of life in patients with and without heart failure. Int J Cardiol. 2016;202:676-84.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(12):1167.
13. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal. 2021;42(36):3599-726.
15. Abraham William T, Psoika Mitchell A, Fiuzat M, Filippatos G, Lindenfeld J, Mehran R, et al. Standardized Definitions for Evaluation of Heart Failure Therapies: Scientific Expert Panel From the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium. JACC: Heart Failure. 2020;8(12):961-72.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.
17. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. Heart, lung & circulation. 2018;27(10):1123-208.
18. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail. 2014;2(2):97-112.
19. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Clin. 2014;10(3):407-18.
20. Lam CS, Teng TH. Understanding heart failure with mid-range ejection fraction. JACC Heart Fail. 2016;4(6):473-6.

21. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(6):464-72.
22. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568-74.
23. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61.
24. McMurray JJV, Docherty KF, Jhund PS. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Reply. *N Engl J Med.* 2020;382(10):973.
25. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CS, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol.* 2015;38(10):621-8.
26. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung.* 2002;31(4):262-70.
27. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20.
28. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Balldridge A, Szczepoedy P, Ibram G, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(19):1919-29.
29. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2338-45.
30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81.
31. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67.
32. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1383-92.
33. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT - New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1690-2.
34. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131(1):34-42.
35. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35.
36. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-433.
37. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of cardiac failure.* 2017;23(8):628-51.
38. Yancy IW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of cardiac failure.* 2016;22(9):659-69.
39. Kim MS, Lee JH, Kim EJ, Park DG, Park SJ, Park JJ, et al. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure. *Korean circulation journal.* 2017;47(5):555-643.

40. German Agency for Quality Medicine. NVL Chronic Heart Failure, 3rd Edition, 2019. Version 1 2019 [Available from: <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-1>].
41. Writing C, Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, Breathett K, Butler J, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810.
42. Novartis Pharmaceuticals Corporation. ENTRESTO® (sacubitril and valsartan). Prescribing information 2021.
43. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure- Digest Version. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2019;83(10):2084-184.
44. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.
45. Saraiva J, Bertoluci M. Tratamento da hiperglicemia em pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022)*. DOI: 10.29327/557753.2022-15, ISBN: 978-65-5941-622-6.
46. Sterne JS, J; Page, MJ; Elbers, RG; Blencowe, NS; Boutron, I; Cates, CJ; Cheng, H-Y; Corbett, MS; Eldridge, SM; Hernán, MA; Hopewell, S; Hróbjartsson, A; Junqueira, DR; Jüni, P; Kirkham, JJ; Lasserson, T; Li, T; McAleenan, A; Reeves, BC; Shepperd, S; Shrier, I; Stewart, LA; Tilling, K; White, IR; Whiting, PF; Higgins, JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366.
47. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
48. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: eMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021;144(16):1284-94.
49. Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Zannad F, et al. Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *European Journal of Heart Failure*. 2022.
50. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal*. 2021.
51. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2022;145(3):184-93.
52. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(12):2383-92.
53. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-55.
54. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
55. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(5):416-26.
56. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/102340/2022. 27 January 2022.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p. ISBN 978-85-334-2185-1.
58. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

59. National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction [NICE Technology appraisal guidance No. 773]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta773>.
60. Araujo DV, Tavares LR, Verissimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Cost of heart failure in the Unified Health System. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(5):422-7.
61. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):162.
62. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410-20.
63. Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health*. 2016;19(8):1002-8.
64. Pollard DJ, Brennan A, Dixon S, Waugh N, Elliott J, Heller S, et al. Cost-effectiveness of insulin pumps compared with multiple daily injections both provided with structured education for adults with type 1 diabetes: a health economic analysis of the Relative Effectiveness of Pumps over Structured Education (REPOSE) randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(4):e016766.
65. Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. *Med Decis Making*. 2016;36(8):1020-33.
66. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde: 2013. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento - Rio de Janeiro, 2016.
67. Nogueira IDB, Nogueira PAMS, Fonseca AMC, Santos TZM, Souza DE, Ferreira GMH. Prevalência de insuficiência cardíaca e associação com saúde autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde - 2013. *Acta Fisiátr*. [Internet]. 30 de junho de 2019;26(2):95-101. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/164952>.
68. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
69. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
70. Ministério da Saúde do Brasil - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação - Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 75 p.
71. Ministério da Saúde do Brasil - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação - Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE<40%), NYHA II-IV, e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 65 p.
72. Joseph P, Dokainish H, McCready T, Budaj A, Roy A, Ertl G, et al. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. *Am Heart J*. 2020;227:56-63.
73. Tardin OM, Pereira SB, Velloso MW, Balieiro HM, Costa B, Alves TO, et al. Genetic polymorphism G894T and the prognosis of heart failure outpatients. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):352-8.
74. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.

ANEXO I

Parâmetros para mortalidade por qualquer causa

Preditor	Estimativa	p-valor
Parâmetros da distribuição (Weibull)		
Alfa	1,737	<0,001
Beta	0,00000007	0,035
Empagliflozina 10mg (ref: placebo)	0,012	0,867
Fibrilação atrial ou flutter prévio (ref: não / desconhecido)		
Sim	-0,260	0,002
DM tipo 2	0,132	0,086
TFG $\geq$ 60	-0,205	0,010
Idade $\geq$ 65	0,422	<0,001
Sexo masculino	0,549	<0,001
Raça (ref: branco / negro / indígena / pacífico)		
Asiático	-0,521	<0,001
Múltipla	-0,545	0,065
Desconhecida	2,868	0,005
Região (ref: Europa, América do Norte, Ásia)		
América Latina	0,543	<0,001
Outra	0,538	<0,001
NT-proBNP (log)	0,461	<0,001
IC prévia	0,160	0,070
IMC	-0,100	0,016
Tempo até o diagnóstico de IC		
1-5 anos	0,173	0,078
5+ anos	0,225	0,033
Classe NYHA III-IV basal	0,241	0,006
Frequência cardíaca	0,091	0,014
EQ-5D-3L	-0,111	0,005
Ressincronização cardíaca	1,335	0,001
Quartil KCCQ-CSS atualizado (ref: Q1 [0, 55.7])		
Q2 [55.7, 74)	-0,203	0,042
Q3 [74, 88)	-0,447	<0,001
Q4 [88, 100]	-0,696	<0,001

DM = diabetes mellitus; TFG = taxa de filtração glomerular; IC = insuficiência cardíaca; IMC = índice de massa corporal; NYHA = New York Heart Association; EQ-5D = EuroQol 5 domínios; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

JARDIANCE®
(empagliflozina)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

10 mg e 25 mg

Jardiance® empagliflozina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg; embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

JARDIANCE 10 mg: cada comprimido revestido contém 10 mg de empagliflozina.

JARDIANCE 25 mg: cada comprimido revestido contém 25 mg de empagliflozina.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hiprolose, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol e óxido de ferro amarelo.

1. INDICAÇÕES

Controle glicêmico:

JARDIANCE é indicado para o 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.

Prevenção de eventos cardiovasculares:

JARDIANCE é indicado para 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.
- Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Insuficiência cardíaca (IC):

JARDIANCE é indicado para pacientes adultos com insuficiência cardíaca (Associação de cardiologia de Nova Iorque - NYHA classe II-IV) independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com ou sem diabetes mellitus tipo 2 para:

- Reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca;
- Retardar a perda da função renal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

• Diabetes mellitus tipo 2

Um total de 17.331 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foram avaliados em 15 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo e medicação ativa, dos quais 4.603 pacientes receberam empagliflozina 10 mg e 5.567 receberam empagliflozina 25 mg. Em 6 estudos os pacientes receberam tratamento por 24 semanas; nas extensões de estudos aplicáveis e de outros estudos, os pacientes foram expostos a JARDIANCE por até 102 semanas.

O tratamento com empagliflozina (10 mg e 25 mg) como monoterapia e em combinação com metformina, pioglitazona, sulfonilureias, inibidores da DPP-4 (dipeptidilpeptidase-4) e insulina levaram a melhorias clinicamente relevantes na HbA_{1c} (hemoglobina glicada), glicemia de jejum (GJ), peso corporal, pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD, respectivamente). A administração de empagliflozina 25 mg resultou numa maior proporção de pacientes que atingiram a meta de HbA_{1c} < 7% e menos pacientes necessitaram de medicamentos de resgate para a glicemia em comparação com empagliflozina 10 mg e placebo. Houve uma melhora clinicamente significativa na HbA_{1c} em todos os subgrupos de sexo, raça, região geográfica, tempo desde o diagnóstico do DM2, índice de massa corporal, resistência à insulina com base no HOMA-IR (*homeostatic model assessment-insulin resistance*) e função das células β com base no HOMA-β (*homeostatic model assessment*). A HbA_{1c} basal mais elevada foi associada com uma maior redução na HbA_{1c}. Uma redução clinicamente significativa na HbA_{1c} foi observada em pacientes com taxa de filtração glomerular > 30 mL/min/1,73m². Observou-se uma eficácia reduzida de JARDIANCE em pacientes com 75 anos de idade ou mais.

Monoterapia com empagliflozina^{1, 2, 11}

A eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg e 25 mg) como monoterapia foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo e medicação ativa com duração de 24 semanas em pacientes virgens de tratamento. O tratamento com JARDIANCE resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA_{1c}, peso corporal e PAS em comparação

com placebo (Tabela 1) e uma diminuição clinicamente significativa da GJ. Observou-se uma diminuição numérica da PAD, mas não se atingiu significância estatística versus placebo (-1,0 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,5 para o placebo e +0,7 mmHg para a sitagliptina).

Em uma análise pré-especificada de pacientes (n = 201) com um valor basal de HbA_{1c} $\geq 8,5\%$ a $\leq 10\%$, o tratamento levou a redução na HbA_{1c} de -1,44% para empagliflozina 10 mg, -1,43% para o grupo que utilizou empagliflozina 25 mg, +0,01% para o placebo e -1,04% para sitagliptina em comparação aos valores basais.

Na extensão deste estudo duplo-cego controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal) foram de -0,65% para empagliflozina 10 mg, -0,76% para empagliflozina 25 mg, +0,13% para o placebo e -0,53% para a sitagliptina. A alteração de peso corporal a partir do basal foi de -2,24 kg para empagliflozina 10 mg, -2,45 kg para empagliflozina 25 mg, -0,43 kg para o placebo e +0,10 kg para a sitagliptina. Na pressão arterial sistólica (PAS) a alteração em relação a basal foi de -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -4,2 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,7 mmHg para o placebo e -0,3 mmHg para a sitagliptina e na pressão arterial diastólica (PAD) a alteração em relação a basal foi de -1,6 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,6 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,6 mmHg para o placebo e de -0,1 mmHg para a sitagliptina. As alterações mantiveram-se até a semana 76.

O tratamento diário com JARDIANCE melhorou significativamente os marcadores da função das células β (HOMA β).

Tabela 1. Resultado de um estudo de 24 semanas controlado por placebo (LOCF)¹ com monoterapia de JARDIANCE (análise completa dos dados)

Monoterapia com JARDIANCE	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg	sitagliptina 100 mg
n	228	224	224	223
HbA_{1c} (%)				
Média Basal	7,91	7,87	7,86	7,85
Alteração a partir do basal ²	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferença em relação ao placebo ² (IC 97,5%)	-	-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
n	208	204	202	200
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal $\geq 7\%$ que atingiram HbA_{1c} $< 7\%$ ⁴	12,0	35,3	43,6	37,5
n	226	223	223	223
Glicemia de jejum (mg/dL)⁴				
Média Basal	154,7	152,8	152,6	147,1
Alteração a partir do basal ²	11,8	-19,4	-24,5	-6,9
Diferença em relação ao placebo ² (IC 95%)	-	-31,2 (-36,6, -25,8)	-36,2 (-41,7, -30,8)	-18,7 (-24,2, -13,2)
n	228	224	224	223
Peso corporal (kg)				
Média Basal	78,23	78,35	77,80	79,31
Alteração a partir do basal ²	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (0,04, 1,00) ⁴
n	228	224	224	223
Pacientes (%) que atingiram perda de peso $> 5\%$ ⁵	4,4	22,8	29,0	6,3
n	228	224	224	223
PAS (mmHg)³				
Média Basal	130,4	133,0	129,9	132,5
Alteração a partir do basal ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ⁴

¹ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

² Média ajustada para o valor basal e estratificação.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia ou hipertensão (LOCF - *last observation carried forward*).

⁴ IC 95%.

⁵ Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

* <0,0001

Empagliflozina como terapia associada à metformina^{2, 3, 11}

Um estudo com duração de 24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina em pacientes não suficientemente controlados com metformina. O tratamento com JARDIANCE resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e no peso corporal e em reduções clinicamente significativas na glicemia de jejum e na pressão arterial, em comparação com placebo (Tabela 2). Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções da HbA_{1c} (alteração a partir do basal de -0,62% para a empagliflozina 10 mg, -0,74% para a empagliflozina 25 mg, e -0,01% para o placebo), do peso corporal (alterações a partir do basal de -2,39 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,65 kg para a empagliflozina 25 mg e -0,46 kg para o placebo), da pressão arterial sistólica (PAS) (alterações a partir do basal de -5,2 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -4,5 mmHg para a empagliflozina 25 mg e 0,8 mmHg para o placebo) e da pressão arterial diastólica (PAD) (alterações em relação ao basal de -2,5 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -0,5 mmHg para o placebo) se mantiveram até a semana 76.

Tabela 2. Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

JARDIANCE como terapia associada à metformina	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	207	217	213
HbA_{1c} (%)			
Média Basal	7,90	7,94	7,86
Alteração a partir do basal ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
n	184	199	191
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal ≥ 7% que atingiram HbA_{1c} < 7%²	12,5	37,7	38,7
n	207	216	213
Glicemia de jejum (mg/dL)²			
Média Basal	156,0	154,6	149,4
Alteração a partir do basal ¹	6,4	-20,0	-22,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-26,4 (-31,3, -21,6)	-28,7 (-33,6, -23,8)
n	207	217	213
Peso corporal (kg)			
Média Basal	79,73	81,59	82,21
Alteração a partir do basal ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
n	207	217	213
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%²	4,8	21,2	23,0
n	207	217	213
PAS (mmHg)²			
Média Basal	128,6	129,6	130,0
Alteração a partir do basal ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

* Valor de p < 0,0001

Terapia combinada de empagliflozina e metformina em pacientes virgens de tratamento¹²

Um estudo de delineamento fatorial de 24 semanas de duração foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de empagliflozina em pacientes virgens de tratamento. O tratamento com empagliflozina combinada com metformina (5 mg e 500 mg; 5 mg e 1000 mg; 12,5 mg e 500 mg; e 12,5 mg e 1000 mg administrados duas vezes ao dia) produziu melhoras estatisticamente significativas da HbA_{1c} e levou a reduções significativamente maiores da glicemia de jejum (GJ) e peso corporal em comparação com os componentes individuais. Uma maior proporção de pacientes com uma HbA_{1c} basal $\geq 7,0\%$ e tratados com empagliflozina combinada com metformina conseguiu uma HbA_{1c} alvo $< 7\%$ em comparação com os componentes individuais (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3. Resultados de um estudo de 24 semanas (CO)² comparando empagliflozina 10 mg em combinação com metformina aos componentes individuais

	empagliflozina 10 mg + metformina 1000 mg^a	empagliflozina 10 mg + metformina 2000 mg^a	empagliflozina 10 mg (qd)	metformina 1000 mg^a	metformina 2000 mg^a
n	161	167	169	167	162
HbA_{1c} (%)					
Período basal (média)	8,7	8,7	8,6	8,7	8,6
Alteração desde o período basal ¹	-2,0	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-0,6* (-0,9, -0,4) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b	-	-	-
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,6) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b	-	-	-
n	153	161	159	166	159
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal $\geq 7\%$ que atingiram HbA_{1c} $< 7\%$	96 (63%)	112 (70%)	69 (43%)	63 (38%)	92 (58%)
n	161	166	168	165	164
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Média basal	165,9	163,7	170,0	172,6	169,0
Alteração a partir do basal ¹	-45,5	-47,8	-32,9	-17,2	-32,1
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-12,6** (-19,1, -6,0) ^b	-14,8** (-21,4, -8,2) ^b	-	-	-
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-28,2** (-35,0, -21,5) ^b	-15,6** (-22,3, -8,9) ^b	-	-	-
n	161	165	168	166	162
Peso Corporal (kg)					
Média basal	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
% Alteração a partir do basal ¹	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-2,7** (-3,6, -1,8) ^b	-2,8** (-3,8, -1,9) ^b	-	-	-

^a Dados em duas doses igualmente divididas por dia.

^b População de análise completa (caso observado) utilizando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita por interação de tratamento e HbA_{1c} basal; glicemia de jejum incluiu GJ basal em adição; peso incluiu peso basal em adição.

¹ Média ajustada para valor basal.

² Foram realizadas análises no conjunto de análise completo (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (CO).

* $p \leq 0,0062$ para HbA_{1c}

**A análise é uma maneira exploratória: $p \leq 0,0002$ para GJ e $p < 0,0001$ para peso corporal.

Tabela 4. Resultados de um estudo de 24 semanas (CO)² comparando empagliflozina 25 mg em combinação com metformina com os componentes individuais em monoterapia

	empagliflozina 25 mg + metformina 1000 mg ^a	empagliflozina 25 mg + metformina 2000 mg ^a	empagliflozina 25 mg (qd)	metformina 1000 mg ^a	metformina 2000 mg ^a
n	165	169	163	167	162
HbA_{1c} (%)					
Média basal	8,8	8,7	8,9	8,7	8,6
Alteração a partir do basal ¹	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-0,6* (-0,8, -0,3) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b	-	-	-
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,5) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b	-	-	-
n	159	163	158	166	159
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal $\geq$ 7% que atingiram HbA_{1c} < 7%	91 (57%)	111 (68%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)
n	163	167	163	165	164
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Média basal	171,2	167,9	176,9	172,6	169,0
Alteração a partir do basal ¹	-44,0	-51,0	-28,0	-17,2	-32,1
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-16,0** (-22,8, -9,2) ^b	-23,0** (-29,7, -16,3) ^b	-	-	-
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-26,7** (-33,5, -20,0) ^b	-18,8** (-25,5, -12,2) ^b	-	-	-
n	165	167	162	166	162
Peso Corporal (kg)					
Média basal	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
% Alteração a partir do basal ¹	-3,6	-4,3	-2,8	-0,4	-1,2
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b	-	-	-

^a Dados em duas doses igualmente divididas por dia.

^b População de análise completa (caso observado) utilizando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita por interação de tratamento e HbA_{1c} basal; glicemia de jejum incluiu GJ basal em adição; peso incluiu peso basal em adição.

¹ média ajustada para valor basal.

² Foram realizadas análises no conjunto de análise completo (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (CO).

* $p \leq 0,0056$ para HbA_{1c}

**A análise em uma maneira exploratória: $p \leq 0,0001$ para GJ e $p < 0,0001$ para peso corporal.

Empagliflozina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia^{2, 3, 11}

Um estudo com duração de 24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina em pacientes não suficientemente controlados com a combinação de metformina e uma sulfonilureia. O tratamento com JARDIANCE resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e no peso

corporal, e reduções clinicamente significativas na glicemia de jejum (GJ) e na pressão arterial, em comparação com o placebo (Tabela 5).

Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal de -0,74% para a empagliflozina 10 mg, -0,72% para a empagliflozina 25 mg e -0,03% para o placebo), do peso corporal (alterações a partir do basal de -2,44 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,28 kg para a empagliflozina 25 mg e -0,63 kg para o placebo) na pressão arterial sistólica (PAS) (alterações a partir do basal de -3,8 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -3,7 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -1,6 mmHg para o placebo) e na pressão arterial diastólica (PAD) (alterações a partir do basal foram de -2,6 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -2,3 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -1,4 mmHg para o placebo) se mantiveram até a semana 76.

Tabela 5. Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada à metformina e a uma sulfonilureia (análise completa dos dados)

JARDIANCE como terapia associada à metformina e sulfonilureia	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	225	225	216
HbA_{1c} (%)			
Média Basal	8,15	8,07	8,10
Alteração a partir do basal ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
n	216	209	202
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal ≥7% que atingiram HbA_{1c} <7%²	9,3	26,3	32,2
n	224	225	215
Glicemia de jejum (mg/dL)²			
Média Basal	151,7	151,0	156,5
Alteração a partir do basal ¹	5,5	-23,3	-23,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-28,8 (-34,2, -23,4)	-28,8 (-34,3, -23,3)
n	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Média Basal	76,23	77,08	77,50
Alteração a partir do basal ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
n	225	225	216
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%²	5,8	27,6	23,6
n	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Média Basal	128,8	128,7	129,3
Alteração a partir do basal ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - last observation carried forward).

* valor de p < 0,0001

Empagliflozina como terapia associada à combinação de pioglitazona (com ou sem metformina)^{2,4, 11}

Avaliou-se a eficácia e segurança da empagliflozina num estudo duplo cego, controlado por placebo com duração de 24 semanas em pacientes não suficientemente controlados com uma combinação de metformina e pioglitazona ou com monoterapia de pioglitazona. A combinação da empagliflozina com a pioglitazona (dose ≥ 30 mg), com ou sem metformina, resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA_{1c}, GJ e peso corporal, e reduções clinicamente significativas na pressão arterial em comparação com o placebo (Tabela 6).

Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal) foram de -0,61% para empagliflozina 10 mg, -0,70% para a empagliflozina 25 mg e -0,01% para o placebo. No peso corporal as alterações a partir do basal foram de -1,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,21 kg para a empagliflozina 25 mg e +0,50 kg para o placebo. Na pressão arterial sistólica (PAS), as alterações a partir do basal foram de -1,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, -3,4 mmHg para a empagliflozina 25 mg e +0,3 mmHg para o placebo e na pressão arterial

diastólica (PAD), as alterações a partir do basal foram de -1,3 mmHg para empagliflozina 10mg, -2,0 mmHg para a empagliflozina 25 mg e +0,2 mmHg para o placebo. Estas alterações mantiveram-se até a semana 76.

Tabela 6. Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina (análise completa dos dados)

Terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	165	165	168
HbA1c (%)			
Média Basal	8,16	8,07	8,06
Alteração a partir do basal ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
n	155	151	160
Pacientes (%) com HbA1c basal ≥7% que atingiram HbA1c <7%²	7,7	23,8	30,0
n	165	163	168
Glicemia de jejum (mg/dL)			
Média Basal	151,93	152,0	151,86
Alteração a partir do basal ¹	6,47	-17,0	-21,99
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-23,5* (-31,8, -15,1)	-28,46* (-36,7, -20,24)
n	165	165	168
Peso corporal (kg)			
Média Basal	78,1	77,97	78,93
Alteração a partir do basal ¹	0,34	-1,62	-1,47
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
n	165	165	168
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%³	5,5	18,8	13,7
n	165	165	168
PAS (mmHg)²			
Média Basal	125,7	126,5	125,9
Alteração a partir do basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-3,9 (-6,2, -1,5)	-4,7 (-7,1, -2,4)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

* valor de $p < 0,0001$

Empagliflozina e linagliptina em pacientes virgens de tratamento⁹

Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg em pacientes virgens de tratamento, observou-se uma melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c} em comparação com linagliptina 5 mg, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação em dose fixa (ADF) empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e empagliflozina 25 mg (Tabela 7). Comparado à linagliptina 5 mg, ambas as doses da ADF de empagliflozina/linagliptina levaram a uma melhora estatisticamente relevante no peso corporal. Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina/linagliptina, tanto a pressão arterial sistólica (PAS) quanto a diastólica (PAD) foram reduzidas, -2,9/-1,1 mmHg com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) e -3,6/-0,7 mmHg com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg ($p < 0,05$ versus linagliptina 5 mg para PAS e não significativo para PAD). Tratamento de resgate foi utilizado em 2 (1,5%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 11 (8,3%) pacientes tratados com linagliptina 5 mg, 1 (0,8%) paciente tratado com empagliflozina 25 mg e 4 (3,0%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg. Reduções clinicamente significativas na HbA_{1c} basal (Tabela 7) e na PAS foram observadas na semana 52: -2,0 mmHg com o tratamento com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg) e -1,7 mmHg com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg).

Tabela 7. Resultados de 24 e 52 semanas (LOCF)¹ de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado de empagliflozina e linagliptina como associação em dose fixa em pacientes virgens de tratamento.

	empa 25 / lina 5	empa 10 / lina 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
Desfecho primário: HbA1c [%] – 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133
Média Basal (EP)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-0,14 (0,10)	-0,41 (0,10)	-	-	-
IC 95%	-0,33, 0,06	-0,61, -0,21	-	-	-
Valor de p	0,1785	Não avaliado	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)	-	-	-
IC 95%	-0,61, -0,22	-0,76, -0,37	-	-	-
Valor de p	<0,0001	Não avaliado	-	-	-
HbA1c [%] – 52 semanas⁴					
Média Basal (EP)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 52 ¹	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada (EP)	-0,16 (0,12)	-0,37 (0,12)	-	-	-
IC 95%	-0,39, 0,07	-0,60, -0,14	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada (EP)	-0,66 (0,12)	-0,71 (0,12)	-	-	-
IC 95%	-0,90, -0,43	-0,94, -0,48	-	-	-
Desfecho secundário: GJ [mg/dL] - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133
Média Basal (EP)	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-5,31 (3,78)	-5,82 (3,78)	-	-	-
IC 95%	-12,74, 2,11	-13,25, 1,61	-	-	-
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-23,63 (3,78)	-22,29 (3,77)	-	-	-
IC 95%	-31,06, -16,21	-29,71, -14,88	-	-	-
valor de p	Não avaliado	Não avaliado	-	-	-
Desfecho secundário: peso corporal [Kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133
Média Basal (EP)	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,3}	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)

Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-1,22 (0,51)	-1,96 (0,51)	-	-	-
IC 95%	-2,23, -0,21	-2,97, -0,95	-	-	-
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	-	-	-
Desfecho secundário: pacientes com HbA _{1c} <7,0% – 24 semanas					
Número de pacientes n (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Com HbA _{1c} <7% na semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
Comparação ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Razão de probabilidade	1,893	2,961	-	-	-
IC 95%	1,095, 3,274	1,697, 5,169			
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	-	-	-
Comparação ⁵ vs. linagliptina 5 mg					
Razão de probabilidade	3,065	4,303	-	-	-
IC 95%	1,768, 5,314	2,462, 7,522			
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	-	-	-

¹ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

² Média ajustada para o valor basal e estratificação.

³ Modelo ANCOVA inclui peso corporal basal, HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal pela fórmula MDRD, região geográfica e tratamento; com base no FAS (LOCF). As comparações versus empagliflozina foram exploratórias e não fizeram parte da hierarquia de testes (empa 25 mg/ linha 5 mg vs. empa 25 mg: média ajustada 0,19 kg (IC 95% -0,65, 1,03); empa 10 mg / linha 5 mg vs. empa 10 mg: 0,07 (0,91, 0,77) kg).

⁴ Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os desfechos secundários.

Especificação 'não avaliado' significa que o teste hierárquico anterior na sequência de confirmação falhou de forma que nenhum teste subsequente foi realizado.

⁵ Regressão logística inclui HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal, região geográfica, e tratamento; com base no FAS (NCF), pacientes com HbA_{1c} basal de 7% ou mais.

EP: erro padrão

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA_{1c} basal igual ou superior a 8,5%, a diminuição da HbA_{1c} a partir do valor basal com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,9% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 25 mg) e de -2,0% em 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 25 mg). A redução da HbA_{1c} com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,9% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 10 mg) e de -2,0% em 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina e linagliptina como terapia associada à metformina⁹

Nos pacientes não controlados com o uso de metformina, o tratamento com ambas as doses de empagliflozina/ linagliptina (ADF) por 24 semanas proporcionou melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e na glicemia em jejum (GJ), em comparação com a linagliptina 5 mg e também em comparação com empagliflozina 10 ou 25 mg. Comparadas à linagliptina 5 mg ambas as doses da empagliflozina/linagliptina (ADF) proporcionaram melhoras estatisticamente significativas no peso corporal.

Uma maior proporção de pacientes com HbA_{1c} basal ≥7,0% e que foi tratada com empagliflozina/linagliptina (ADF) atingiu a meta de HbA_{1c} <7%, em comparação com os componentes individuais (Tabela 8).

Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina/linagliptina, as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram reduzidas em -5,6/-3,6 mmHg (p <0,001 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em -4,1/-2,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS, não significativo para PAD) com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg. Reduções clinicamente significativas na HbA_{1c} (Tabela 8) e pressão arterial sistólica e diastólica foram observadas na semana 52, sendo as reduções de -3,8/-1,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e de -3,1/-1,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para a PAS e não significativo para PAD) com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em 3 (2,2%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 4 (3,1%)

pacientes tratados com linagliptina 5 mg e 6 (4,3%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg e 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 10 mg.

Tabela 8. Resultados de 24 e 52 semanas (LOCF)¹ de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado de empagliflozina e linagliptina como associação em dose fixa como terapia combinada à metformina em pacientes não controlados com metformina.

	empa 25 / lina 5	empa 10 / lina 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
Desfecho primário: HbA_{1c} [%] – 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média Basal (EP)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)	-	-	-
IC 95%	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25	-	-	-
Valor de p	<0,0001	<0,0001	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	-	-	-
IC 95%	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21	-	-	-
Valor de p	<0,0001	<0,0001	-	-	-
HbA_{1c} [%] - 52 semanas⁴					
Média Basal (EP)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 52 ^{1,2}	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-0,57 (0,10)	-0,36 (0,10)	-	-	-
IC 95%	-0,77, -0,37	-0,56, -0,17	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-0,73 (0,10)	-0,57 (0,10)	-	-	-
IC 95%	-0,93, -0,53	-0,77, -0,37	-	-	-
Desfecho secundário: GJ [mg/dL] - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	133	134	139	136	127
Média Basal (EP)	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-16,43 (3,54)	-11,34 (3,55)	-	-	-
IC 95%	-23,37, -9,48	-18,31, -4,37	-	-	-
Valor de p	<0,0001	0,0015	-	-	-
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-22,20 (3,62)	-19,12 (3,61)	-	-	-
IC 95%	-29,30, -15,10	-26,21, -12,03	-	-	-
Valor de p	<0,0001	<0,0001	-	-	-
Desfecho secundário: peso corporal [kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média Basal (EP)	85,47 (1,76)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2,3}	-2,99 (0,31)	-2,60 (0,30)	-3,18 (0,30)	2,53 (0,30)	-0,69 (0,31)
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-2,30 (0,44)	-1,91 (0,44)	-	-	-
IC 95%	-3,15, -1,44	-2,77, -1,05	-	-	-
Valor de p	<0,0001	<0,0001	-	-	-
Desfecho secundário: pacientes com HbA_{1c} <7% - 24 semanas					
Número de pacientes, n (%)	123 (100)	128 (100)	132 (100)	125 (100)	119 (100)
HbA _{1c} <7% na semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)

Comparação ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Razão de probabilidade	4,191	4,500	-	-	-
IC 95%	2,319, 7,573	2,474, 8,184	-	-	-
Valor de p	<0,0001	<0,0001	-	-	-
Comparação ⁵ vs. lina 5 mg					
Razão de probabilidade	3,495	2,795	-	-	-
IC 95%	1,920, 6,363	1,562, 5,001	-	-	-
Valor de p	<0,0001	0,0005	-	-	-

¹ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

² Média ajustada para o valor basal e estratificação

³ Modelo ANCOVA inclui peso corporal basal, HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal avaliada pela fórmula MDRD, região geográfica e tratamento; com base no FAS (LOCF). As comparações versus empagliflozina foram exploratórias e não fizeram parte da hierarquia de testes (empa 25/lina 5 vs. empa 25: média ajustada 0,19 kg (IC 95% -0,65, 1,03); empa 10/lina 5 vs. empa 10: -0,07 kg (-0,91, 0,77))

⁴ Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários

⁵ Regressão logística inclui HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal (MDRD), região geográfica e tratamento; com base no FAS (NCF), pacientes com HbA_{1c} basal de 7% ou mais

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA_{1c} basal igual ou superior a 8,5%, a diminuição da HbA_{1c} a partir do valor basal com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,8% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,001 versus empagliflozina 25 mg) e -1,8% em 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 25 mg). Com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg a redução de HbA_{1c} a partir do basal foi de -1,6% em 24 semanas (p <0,01 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 10 mg) e de -1,5% em 52 semanas (p <0,01 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina vs. placebo em pacientes não controlados em tratamento com metformina e linagliptina¹³

Em pacientes não adequadamente controlados com metformina e linagliptina, o tratamento de 24 semanas com ambas as doses (10 mg e 25 mg) de empagliflozina mostrou melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c}, GJ e peso corporal quando comparado com placebo (com terapia basal de linagliptina 5mg). Uma diferença estatisticamente significativa no número de pacientes com HbA_{1c} basal ≥7,0% e tratados com empagliflozina atingiram o alvo de HbA_{1c} <7% comparado com o placebo (com terapia basal com linagliptina 5 mg (Tabela 9)). Após o tratamento de 24 semanas com empagliflozina, tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica foram reduzidas, -2,6/-1,1 mmHg (n.s. versus placebo para PAS e PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e -1,3/-0,1 mmHg (n.s. versus placebo para PAS e PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 4 (3,6%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em 2 (1,8%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 13 (12,0%) pacientes tratados com placebo/linagliptina 5 mg.

Tabela 9. Parâmetros de eficácia no estudo clínico comparando empagliflozina com placebo como terapia adjuvante em pacientes não adequadamente controlados em tratamento com metformina e linagliptina 5 mg

	metformina + linagliptina 5 mg		
	empagliflozina 10 mg ¹	empagliflozina 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) – 24 semanas³			
n	109	110	106
Média basal	7,97	7,97	7,96
Alteração do basal (média ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	-
GJ (mg/dL) – 24 semanas³			
n	109	109	106
Média basal	167,9	170,1	162,9
Alteração a partir do basal (média ajustada)	-26,3	-31,6	6,1
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)	-32,4 (-41,7, -23,0) p<0,0001	-37,7 (-47,0, -28,3) p<0,0001	-
Peso Corporal – 24 semanas³			
n	109	110	106
Valor basal (média) em kg	88,4	84,4	82,3
Alteração do valor basal (média ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3

Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p<0,0001	-
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal ≥ 7% que alcançaram HbA_{1c} <7% – 24 semanas⁴			
n	100	107	100
Pacientes (%) alcançando A1C <7%	37,0	32,7	17,0
Comparação vs. placebo (razão de probabilidade) (IC 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	-

¹ Os pacientes randomizados para o grupo empagliflozina 10 mg estavam recebendo empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg ou empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg com metformina de suporte.

² Os pacientes randomizados para o grupo do placebo estavam recebendo placebo mais linagliptina 5 mg com metformina de suporte.

³ Modelo MMRM em FAS (CO) inclui a HbA_{1c} basal, a TFG basal (MDRD), a região geográfica, visitas, tratamento, e visitas devido a interações com o tratamento. Para GJ, a GJ basal também está incluída. Para o peso, o peso basal também está incluído.

⁴ Não avaliado para a significância estatística; não faz parte do procedimento de teste sequencial para os desfechos secundários.

⁵ A regressão logística em FAS (NCF) inclui HbA_{1c} basal, TFG basal (MDRD), região geográfica, e tratamento; com base nos pacientes com HbA_{1c} de 7% e acima no período basal.

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA_{1c} maior ou igual a 8,5%, a diminuição do valor basal na HbA_{1c} com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,3% em 24 semanas (p <0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg) e com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg de -1,3% em 24 semanas (p<0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg).

Dados de 2 anos de tratamento com empagliflozina associada à metformina, em comparação com a glimepirida⁵

Em um estudo comparando a eficácia e segurança de empagliflozina 25 mg versus glimepirida (4 mg) em pacientes com controle glicêmico inadequado apenas com metformina, o tratamento diário com empagliflozina 25 mg resultou em redução superior na HbA_{1c}, e uma redução clinicamente significativa na glicemia de jejum (GJ), em comparação com a glimepirida (Tabela 10). Empagliflozina 25 mg diariamente resultou em uma redução estatisticamente significativa no peso corporal, na pressão arterial sistólica e diastólica (alteração na PAD a partir do basal de -1,8 mmHg para empagliflozina e +0,9 mmHg para a glimepirida, p <0,0001).

O tratamento com empagliflozina 25 mg diariamente resultou em menores proporções de pacientes com episódios de hipoglicemia, com significância estatística, em comparação com a glimepirida (2,5% para empagliflozina 25 mg, 24,2% para a glimepirida, p <0,0001).

Tabela 10. Resultados de 104 semanas (LOCF)⁴ em um estudo controlado por medicação ativa comparando empagliflozina à glimepirida como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

empagliflozina como terapia associada à metformina em comparação com glimepirida	empagliflozina 25 mg	glimepirida (até 4 mg)
n	765	780
HbA_{1c} (%)		
Média Basal	7,92	7,92
Alteração a partir do basal ¹	-0,66	-0,55
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	-
n	690	715
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal ≥ 7% que atingiram HbA_{1c} < 7%²	33,6	30,9
n	764	779
Glicemia de jejum (mg/dL)²		
Média Basal	150,0	149,82
Alteração a partir do basal ¹	-15,36	-2,98
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 95%)	-12,37 (-15,47, -9,27)	-
n	765	780
Peso corporal (kg)		
Média Basal	82,52	83,03
Alteração a partir do basal ¹	-3,12	1,34
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	-
n	765	780
Pacientes (%) que atingiram perda de peso >5%²	27,5	3,8
n	765	780
PAS (mmHg)³		
Média Basal	133,4	133,5

Alteração a partir do basal ¹	-3,1	2,5
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	-

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia ou hipertensão (LOCF - *last observation carried forward*).

⁴ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

* Valor de $p < 0,0001$ para não inferioridade, e valor de $p = 0,0153$ para superioridade.

** Valor de $p < 0,0001$

Empagliflozina como terapia associada à insulina em múltiplas doses diárias e metformina¹⁴

A eficácia e segurança de empagliflozina como terapia associada a múltiplas doses diárias de insulina, com ou sem terapia concomitante com metformina (71,0% de todos os pacientes estavam na terapia de base com metformina) foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo com duração de 52 semanas. Durante as 18 semanas iniciais e as últimas 12 semanas, a dose de insulina devia ser mantida estável, mas a dose foi ajustada para atingir os níveis de glicemia pré-prandial < 100 mg/dL, e os níveis de glicemia pós-prandial < 140 mg/dL entre as semanas 19 e 40.

Na semana 18, o tratamento com empagliflozina resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c} em comparação com placebo (Tabela 11). Uma maior proporção de pacientes com HbA_{1c} basal $\geq 7,0\%$ (19,5% empagliflozina 10 mg, 31,0% empagliflozina 25 mg) atingiu a meta de HbA_{1c} $< 7\%$ em comparação com placebo (15,1%).

Na semana 52, o tratamento com empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA_{1c} e na dose de insulina em comparação com placebo e uma redução na GJ (alteração a partir do basal de -0,3 mg/dL com placebo, -19,7 mg/dL com empagliflozina 10 mg e -23,7 mg/dL com empagliflozina 25 mg), peso corporal e pressão arterial (PAS: alteração a partir do basal de -2,6 mmHg com placebo, -3,9 mmHg com empagliflozina 10 mg e -4,0 mmHg com empagliflozina 25 mg, PAD: alteração a partir do basal de -1,0 mmHg com placebo, -1,4 mmHg com empagliflozina 10 mg e -2,6 mmHg com empagliflozina 25 mg).

Tabela 11. Resultados em 18 e 52 semanas (LOCF)⁵ de um estudo controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada a múltiplas doses diárias de insulina com metformina²

empagliflozina como terapia associada à insulina + metformina	Placebo	empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
n	188	186	189
HbA_{1c} (%) na semana 18			
Média basal	8,33	8,39	8,29
Alteração a partir do basal ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
n	115	119	118
HbA_{1c} (%) na semana 52³			
Média basal	8,25	8,40	8,37
Alteração a partir do basal ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-0,38** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
n	113	118	118
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal $\geq 7\%$ que atingiram HbA_{1c} $< 7\%$ na semana 52⁴	26,5	39,8	45,8
n	188	186	189
GJ (mg/dL) na semana 52⁵			
Média basal	151,6	159,1	150,3
Alteração a partir do basal ¹	-0,3	-19,7	-23,7
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-19,3 (-27,9, -10,8)	-23,4 (-31,8, -14,9)
n	115	118	117
Dose de insulina (UI/dia) na semana 52³			
Média basal	89,94	88,57	90,38
Alteração a partir do basal ¹	10,16	1,33	-1,06
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-8,83** (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
n	115	119	118
Peso corporal (kg) na semana 52³			
Média basal	96,34	96,47	95,37
Alteração a partir do basal ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferença em relação ao placebo (IC 97,5%)	-	-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

n	188	186	189
PAS (mmHg)⁶			
Média basal	132,6	134,2	132,9
Alteração a partir do basal ¹	-2,6	-3,9	-4,0
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-1,4 (-3,6, 0,9)	-1,4 (-3,7, 0,8)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Semana 18: FAS; Semana 52: PPS-completados-52.

³ Semana 19-40: regime de tratamento para o alvo com ajuste da dose de insulina para atingir níveis-alvo pré-definidos de glicemia (pré-prandial <100 mg/dL, pós-prandial <140 mg/dL).

⁴ Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

⁵ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - *last observation carried forward*).

⁶ Semana 52: FAS

* Valor de p <0,0001

** Valor de p <0,0015

Empagliflozina como terapia associada à insulina basal⁶

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg ou 25 mg) como terapia adicional à insulina basal, com ou sem terapia concomitante com metformina e/ou sulfonilureia em um estudo duplo cego, controlado por placebo, com duração de 78 semanas. Durante as primeiras 18 semanas a dose de insulina foi mantida estável, mas foi ajustada para atingir uma glicemia de jejum < 110 mg/dL nas 60 semanas seguintes.

Na semana 18, a empagliflozina (10 mg ou 25 mg) proporcionou uma melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c} em relação ao placebo. Uma maior proporção de pacientes com HbA_{1c} basal ≥ 7,0% alcançou HbA_{1c} alvo < 7% em comparação com o placebo. Após 78 semanas, a empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA_{1c} e na necessidade de insulina adicional em comparação com o placebo (Tabela 12).

Na semana 78, a empagliflozina resultou em uma redução da glicemia de jejum de -10,51 mg/dL para empagliflozina 10 mg, -17,43 mg/dL para empagliflozina 25 mg e -5,48 mg/dL para o placebo. No peso corporal as alterações foram de -2,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,96 kg para empagliflozina 25 mg e +1,16 kg para o placebo, p <0,0001. Na pressão arterial sistólica, as alterações foram de -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,4 mmHg para empagliflozina 25 mg e +0,1 mmHg para o placebo. Na pressão arterial diastólica, as alterações foram de -2,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,5 mmHg para empagliflozina e -0,3 mmHg para o placebo.

Tabela 12. Resultados nas semanas 18 e 78 (LOCF) de um estudo controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à insulina basal com ou sem metformina ou sulfonilureia (análise completa dos dados)

Terapia associada à insulina basal com ou sem metformina ou sulfonilureia	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	125	132	117
HbA_{1c} (%) na semana 18			
Média Basal	8,10	8,26	8,34
Alteração a partir do basal ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
n	112	127	110
HbA_{1c} (%) na semana 78			
Média Basal	8,09	8,27	8,29
Alteração a partir do basal ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
n	112	127	110
Dose de insulina basal (UI/por dia) na semana 78			
Média Basal	47,84	45,13	48,43
Alteração a partir do basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)	-	-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

* Valor de p < 0,0001

** Valor de p < 0,025

Empagliflozina como terapia associada ao inibidor de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)

Avaliou-se a eficácia e segurança da empagliflozina como terapia associada aos inibidores de DPP-4 mais a metformina, com ou sem medicamento antidiabético oral adicional em 160 pacientes com alto risco cardiovascular. O tratamento com

a empagliflozina durante 28 semanas reduziu a HbA_{1c} em comparação com o placebo (alteração a partir do basal de -0,54% para a empagliflozina 10mg, -0,52% para empagliflozina 25 mg e -0,02% para o placebo).

Pacientes com insuficiência renal, dados controlados por placebo de 52 semanas⁷

Avaliou-se a eficácia e a segurança da empagliflozina como terapia associada aos antidiabéticos de base em uma população de pacientes com insuficiência renal leve e moderada em um estudo duplo-cego, controlado por placebo durante 52 semanas.

O tratamento com JARDIANCE levou a uma redução estatisticamente significativa da HbA_{1c} e melhora clinicamente significativa na glicemia de jejum, peso corporal e pressão arterial em comparação com o placebo na semana 24 (Tabela 13). A melhora na HbA_{1c}, glicemia de jejum (GJ), peso corporal, e pressão arterial manteve-se até 52 semanas.

Tabela 13. Resultados em 24 semanas (LOCF) em um estudo de JARDIANCE controlado por placebo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com insuficiência renal (análise completa dos dados)

	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg	Placebo	empagliflozina 25 mg
	Taxa de filtração glomerular ≥ 60 a < 90 mL/min/1,73m²			Taxa de filtração glomerular ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m²	
n	95	98	97	187	187
HbA_{1c} (%)					
Média Basal	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Alteração a partir do basal ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
n	89	94	91	178	175
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal ≥ 7% que atingiram HbA_{1c} < 7%²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
n	95	98	97	187	187
Glicemia de jejum (mg/dL)²					
Média Basal	144,8	146,0	148,4	153,4	134,0
Alteração a partir do basal ¹	5,7	-13,9	-18,1	10,2	-9,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-19,6 (-29,2, -9,9)	-23,8 (-33,5, -14,0)	-	-19,4* (-27,2, -11,6)
n	95	98	97	187	187
Peso corporal (kg)²					
Média Basal	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Alteração a partir do basal ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)	-	-0,91 (-1,41, -0,41)
n	95	98	97	187	187
PAS (mmHg)²					
Média Basal	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Alteração a partir do basal ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)	-	-4,28 (-6,88, -1,68)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

* p < 0,0001

Glicemia pós-prandial (2 horas)

O tratamento com empagliflozina (10 mg ou 25 mg) como tratamento associado à metformina, ou à metformina mais sulfonilureias resultou em melhora clinicamente significativa da glicemia pós-prandial (2h) (teste de tolerância à refeição) em 24 semanas (estudo em associação à metformina, placebo (N=57): +5,9 mg/dL, empagliflozina 10 mg (N=52): -46,0 mg/dL, empagliflozina 25 mg (N=58): -44,6 mg/dL; estudo em associação à metformina mais sulfonilureia, placebo (N=35): -2,3 mg/dL, empagliflozina 10 mg (N=44): - 35,7 mg/dL, empagliflozina 25 mg (N=46): -36,6 mg/dL).

Pacientes com HbA_{1c} basal elevada (>10%)

Em uma análise pré-especificada de três estudos de fase 3, o tratamento aberto utilizando empagliflozina 25 mg em pacientes com hiperglicemia grave (N=184, HbA_{1c} basal média 11,15%) resultou em uma redução clinicamente significativa na HbA_{1c} em relação ao valor basal (-3,27%) na semana 24.

Peso corporal

Em uma análise pré-especificada de 4 estudos agrupados, controlados por placebo, o tratamento com empagliflozina resultou na redução do peso corporal, em comparação ao placebo na semana 24 (-2,04 kg para empagliflozina 10 mg, -2,26 kg para empagliflozina 25 mg e -0,24 kg para o placebo) que foi mantida até a semana 52 (-1,96 kg para empagliflozina 10 mg, -2,25 kg para empagliflozina 25 mg e -0,16 kg para placebo).

Circunferência abdominal

O tratamento com monoterapia de empagliflozina ou tratamento associado à metformina, pioglitazona ou metformina mais sulfonilureia resultou na redução sustentada da circunferência abdominal ao longo da duração dos estudos em um intervalo de -1,7 cm a -0,9 cm para empagliflozina e de -0,5 cm a + 0,2 cm para o placebo.

Pressão arterial⁸

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg ou 25 mg) em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas de duração em pacientes com diabetes tipo 2 e pressão arterial elevada em tratamento com diferentes antidiabéticos de base e até 2 terapias anti-hipertensivas (Tabela 14).

O tratamento com empagliflozina uma vez por dia resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c}, pressão arterial sistólica e diastólica média em 24 horas, conforme determinado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial. O tratamento com empagliflozina proporcionou reduções na PAS quando sentado (alteração a partir do basal de -0,67 mmHg para o placebo, -4,60 mmHg para empagliflozina 10 mg e -5,47 mmHg para empagliflozina 25 mg) e PAD quando sentado (alteração a partir do basal de -1,13 mmHg para o placebo, -3,06 mmHg para empagliflozina 10 mg e -3,02 mmHg para empagliflozina 25 mg).

Tabela 14. Resultados na semana 12 (LOCF)³ em um estudo de JARDIANCE controlado por placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e pressão arterial não controlada (análise completa dos dados)

	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	271	276	276
HbA_{1c} (%) na semana 12			
Média Basal	7,90	7,87	7,92
Alteração a partir do basal ¹	0,03	-0,59	-0,62
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS de 24 horas na semana 12²			
Média Basal	131,72	131,34	131,18
Alteração a partir do basal ¹	0,48	-2,95	-3,68
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
PAD de 24 horas na semana 12²			
Média Basal	75,16	75,13	74,64
Alteração a partir do basal ¹	0,32	-1,04	-1,40
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)	-	-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Última observação realizada antes do tratamento de resgate para hipertensão (LOCF - last observation carried forward).

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF - last observation carried forward).

* Valor de p < 0,0001

** Valor de p = 0,0008

Numa análise pré-especificada de 4 estudos agrupados, todos controlados por placebo, o tratamento com empagliflozina resultou na redução da pressão arterial sistólica (-3,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -4,3 mmHg para empagliflozina 25 mg), em comparação com o placebo (-0,5 mmHg) e da pressão arterial diastólica (-1,8 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,0 mmHg para empagliflozina 25 mg) em comparação com placebo (-0,5 mmHg) na semana 24, resultados que foram mantidos até a semana 52.

Parâmetros laboratoriais

Aumento do hematócrito: em uma análise de segurança agrupada (agrupamento de todos os pacientes com diabetes, n = 13.402), alterações médias a partir da condição basal de hematócrito foram de 3,4% e 3,6 % para empagliflozina 10 mg

e 25 mg, respectivamente, comparadas a -0,1% para o placebo. No estudo EMPA-REG OUTCOME® os valores do hematócrito retornaram em direção aos valores basais após um período de acompanhamento de 30 dias após a interrupção do tratamento.

Aumento dos lipídeos séricos: em uma análise de segurança agrupada (agrupamento de todos os pacientes com diabetes, n = 13.402), os aumentos médios em porcentagens a partir do basal para empagliflozina 10 mg e 25 mg versus o placebo, respectivamente, foram 4,9% e 5,7% versus 3,5% para colesterol total; 3,3% e 3,6% versus 0,4% para colesterol-HDL; 9,5% e 10% versus 7,5% para colesterol-LDL; 9,2% e 9,9% versus 10,5% para triglicérides.

Resultado cardiovascular¹⁴

O estudo EMPA-REG OUTCOME® é um estudo multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que investiga o efeito de JARDIANCE como adjuvante à terapia de cuidados padrão sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e um ou mais fatores de risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, doença arterial periférica, histórico de infarto do miocárdio (IM) ou histórico de AVC. O desfecho primário foi o tempo até a ocorrência do primeiro evento composto de morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal (Eventos Adversos Cardiovasculares Maiores (MACE-3)). Os desfechos adicionais pré-especificados que abordam resultados clinicamente relevantes testados de forma exploratória incluíram morte CV, insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV, mortalidade por todas as causas e nefropatia nova ou agravada.

Um total de 7.020 pacientes foi tratado com JARDIANCE (empagliflozina 10 mg: 2.345, empagliflozina 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) e acompanhado por uma mediana de 3,1 anos.

A população era 72,4% caucasiana, 21,6% asiática e 5,1% negra. A idade média foi de 63 anos e 71,5% eram homens. No período basal, aproximadamente 81% dos pacientes foi tratado com inibidores do sistema renina-angiotensina, 65% com betabloqueadores, 43% com diuréticos, 89% com anticoagulantes e 81% com medicação hipolipemiante. Aproximadamente 74% dos pacientes foram tratados com metformina no período basal, 48% com insulina e 43% com sulfonilureia.

Cerca de metade dos pacientes (52,2%) apresentou TFGe de 60-90 mL/min/1,73 m², 17,8% de 45-60 mL/min/1,73 m² e 7,7% de 30-45 mL/min/1,73 m². A PA sistólica média foi de 136 mmHg, PA diastólica de 76 mmHg, LDL de 86 mg/dL, HDL de 44 mg/dL e a razão de albumina urinária para creatinina (UACR) foi de 175 mg/g no período basal.

Reduções no risco de morte CV e mortalidade por todas as causas

JARDIANCE foi superior na redução do desfecho do composto primário de morte cardiovascular, IM não fatal ou AVC não fatal comparado ao placebo. O efeito do tratamento refletiu em uma redução significativa na morte cardiovascular sem alteração significativa no IM não fatal ou AVC não fatal (Tabela 15 e Figura 1).

JARDIANCE também melhorou a sobrevida global (Tabela 15 e Figura 2), que foi guiada por uma redução na morte cardiovascular com JARDIANCE. Enquanto JARDIANCE demonstrou redução do risco cardiovascular, não houve diferença significativa entre empagliflozina e placebo no risco de acidente vascular cerebral.

A eficácia na prevenção da mortalidade cardiovascular em pacientes com DM2 e doença cardiovascular não foi conclusivamente estabelecida para as populações negra, parda e indígena pois os dados nessas populações são limitados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre empagliflozina e placebo na mortalidade não cardiovascular.

Tabela 15. Efeito do tratamento para o desfecho composto primário, seus componentes e mortalidade (Conjunto Tratado*)

	Placebo	empagliflozina (10 e 25 mg, agrupado)
n	2333	4687
Tempo para a primeira ocorrência de morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal, n (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Razão de risco vs. placebo (IC 95,02%) **	-	0,86 (0,74; 0,99)
Valor de p para superioridade	-	0,0382
Morte CV, n (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,62 (0,49; 0,77)
Valor de p	-	<0,0001
IM não fatal, n (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,87 (0,70; 1,09)
Valor de p	-	0,2189
AVC não fatal, n (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	1,24 (0,92; 1,67)
Valor de p	-	0,1638
Mortalidade por todas as causas, n (%)	194 (8,3)	269 (5,7)

Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,68 (0,57; 0,82)
Valor de p	-	<0,0001
Mortalidade não CV, n (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,84 (0,60; 1,16)

* Ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

** Uma vez que os dados do estudo foram incluídos em uma análise interina, aplicou-se um intervalo de confiança bicaudal de 95%, o que corresponde a um valor de p de menos de 0,0498 para significância.

Figura 1. Tempo para ocorrência de morte CV

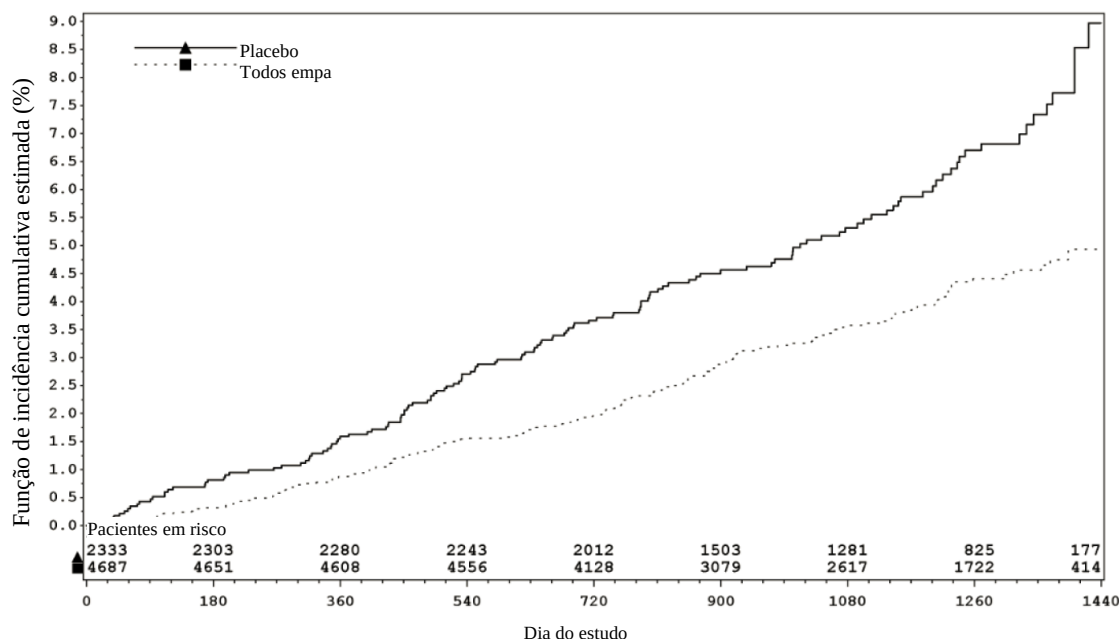
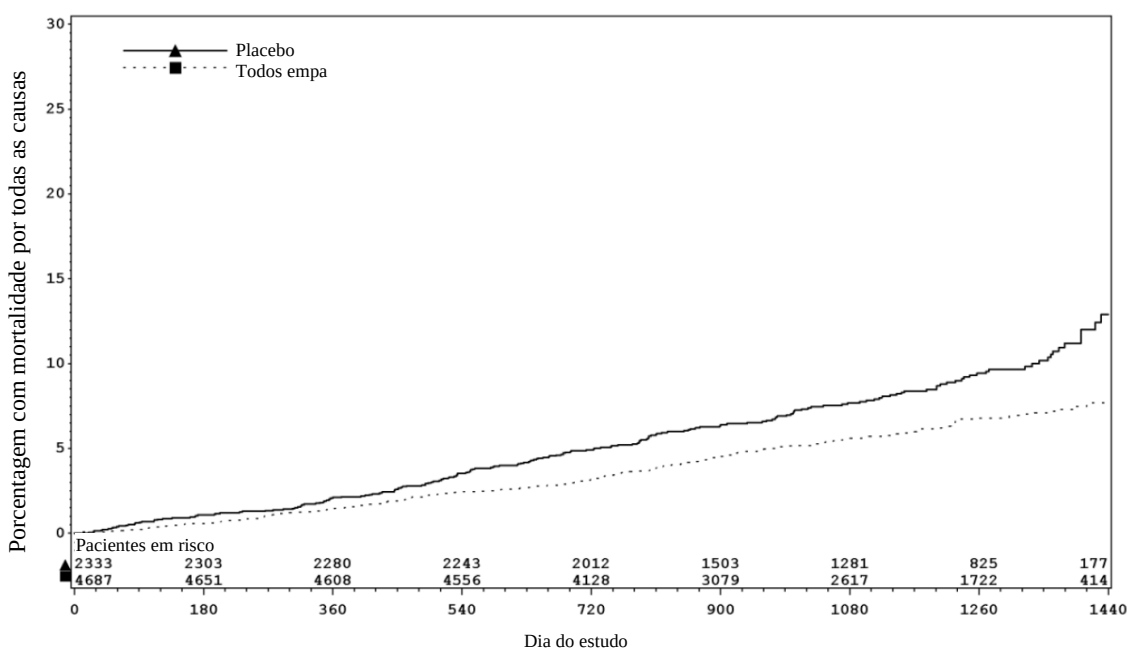


Figura 2. Tempo para ocorrência de mortalidade por todas as causas *



* Estimativa de Kaplan-Meier de tempo para mortalidade por todas as causas, conjunto agrupado de sujeitos tratados com empagliflozina vs. Placebo.

Reduções no risco de insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV

JARDIANCE reduziu significativamente o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação ao placebo (Tabela 16 e Figura 3).

Tabela 16. Efeito do tratamento hospitalar para insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (exceto AVC fatal) (Conjunto Tratado*)

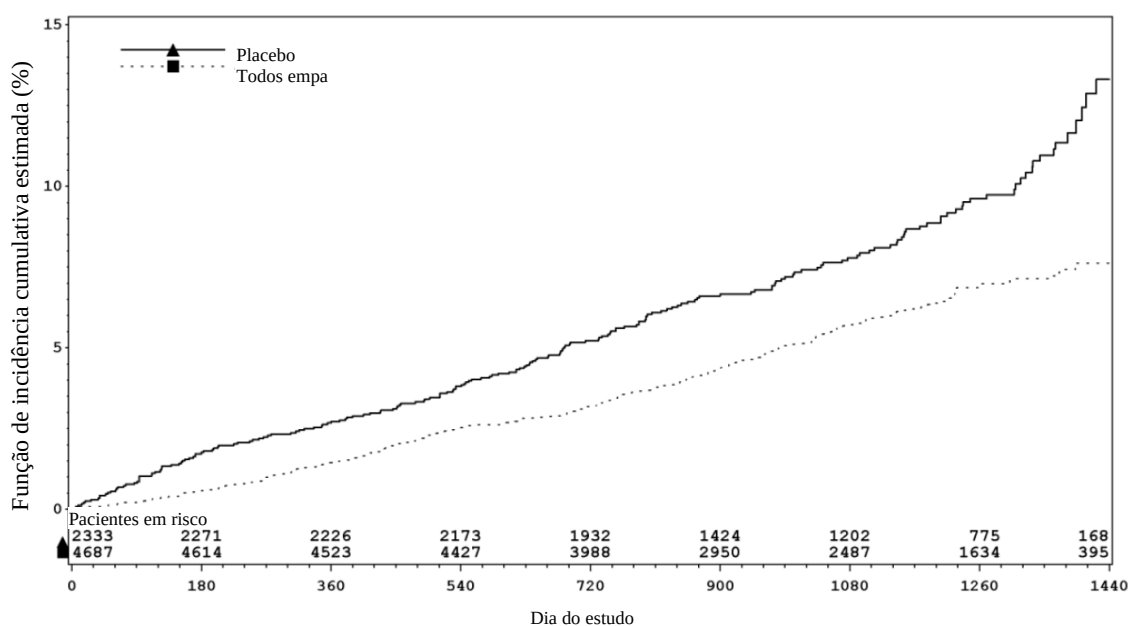
	Placebo	empagliflozina** (10 e 25 mg, agrupado)
n	2333	4687
Insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV (exceto AVC fatal), n (%) ***	198 (8,5)	265 (5,7)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,66 (0,55; 0,79)
Valor de p	-	< 0,0001
Insuficiência cardíaca exigindo hospitalização, n (%)	95 (4,1)	126 (2,7)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,65 (0,50; 0,85)
Valor de p	-	0,0017
Morte CV (exceto AVC fatal), n (%)	126 (5,4)	156 (3,3)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)	-	0,61 (0,48; 0,77)
Valor de p	-	< 0,0001

* Ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

** Empagliflozina 10 mg e 25 mg mostraram resultados consistentes.

*** Tempo para o primeiro evento.

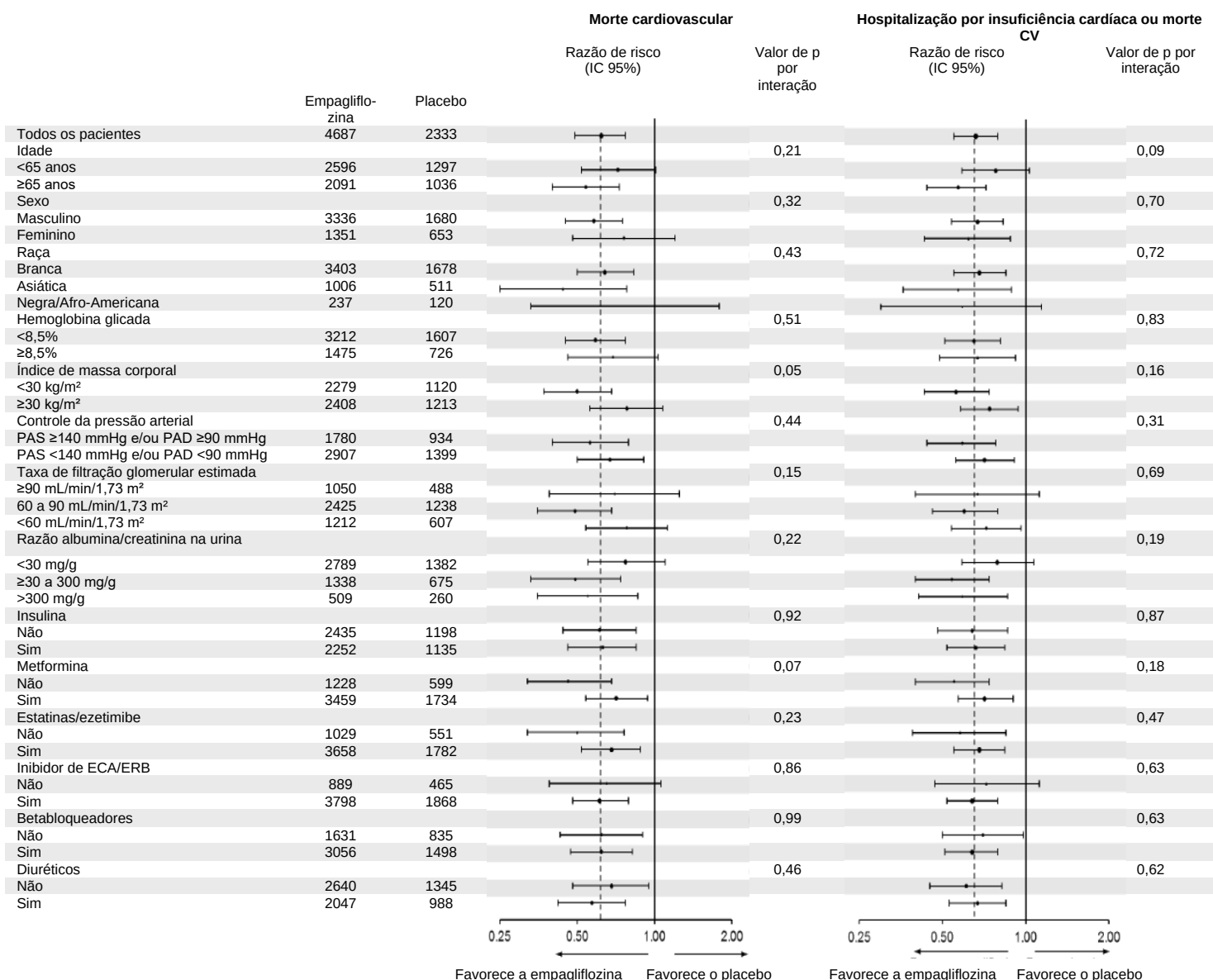
Figura 3. Tempo para a primeira ocorrência da primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV*



* Função de incidência cumulativa estimada para a primeira ocorrência da primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV, conjunto agrupado de sujeitos tratados com empagliflozina vs. placebo

Os benefícios cardiovasculares observados de JARDIANCE foram consistentes entre os subgrupos apresentados na Figura 4.

Figura 4 Análise de subgrupos para morte CV e hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV*, **



* Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte CV exclui AVC fatal

** O valor de p é para testar a homogeneidade da diferença do grupo de tratamento entre os subgrupos (teste para o grupo por interação covariada) sem ajuste para testes múltiplos e pode não refletir o efeito de um fator em particular após ajuste para todos os outros fatores. A homogeneidade ou heterogeneidade aparente entre os grupos não deve ser interpretada de forma excessiva.

Doença renal diabética

Na população do estudo EMPA-REG OUTCOME®, o risco de evolução para nefropatia ou nefropatia agravada - (definido como o surgimento de macroalbuminúria, duplicação da creatinina sérica e início da terapia de substituição renal (ou seja, hemodiálise)) foi reduzido significativamente no grupo de empagliflozina em comparação ao placebo (Tabela 17 e Figura 5).

Comparado ao placebo, JARDIANCE mostrou uma ocorrência significativamente maior de normo ou microalbuminúria sustentada em pacientes com macroalbuminúria basal (RR 1,82, IC 95% 1,40; 2,37).

Tabela 17. Tempo para primeira nefropatia nova ou agravada (Conjunto Tratado*)

	Placebo	empagliflozina (10 e 25 mg, agrupado)
n	2061	4124
Nefropatia nova ou agravada, n (%)	388 (18,8)	525 (12,7)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,61 (0,53; 0,70)
Valor de p	-	<0,0001
n	2323	4645
Duplicação do nível de creatinina sérica**, n (%)	60 (2,6)	70 (1,5)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,56 (0,39; 0,79)
Valor de p	-	0,0009
n	2033	4091
Novo surgimento de macroalbuminúria***, n (%)	330 (16,2)	459 (11,2)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,62 (0,54; 0,72)
Valor de p	-	<0,0001
n	2333	4687
Início da terapia de substituição renal contínua, n (%)	14 (0,6)	13 (0,3)
Razão de risco (IC 95%)	-	0,45 (0,21; 0,97)
Valor de p	-	0,0409
n	2333	4687
Morte devido à doença renal, n (%)****	0	3 (0,1)

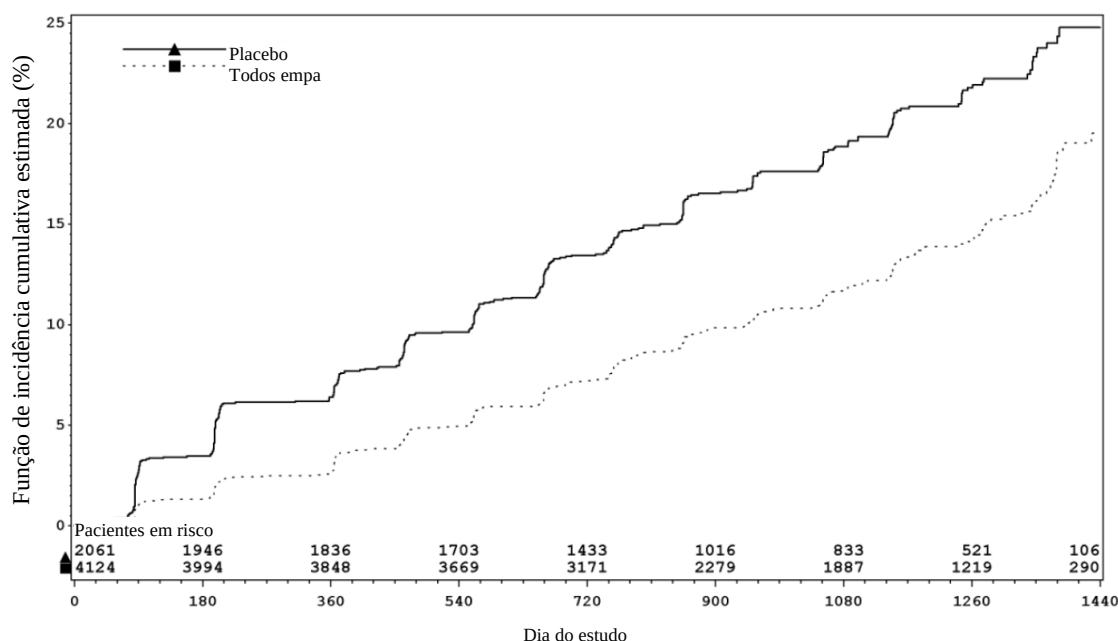
* Ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

** Acompanhado por TFGe ≤ 45 mL/min/1,73 m².

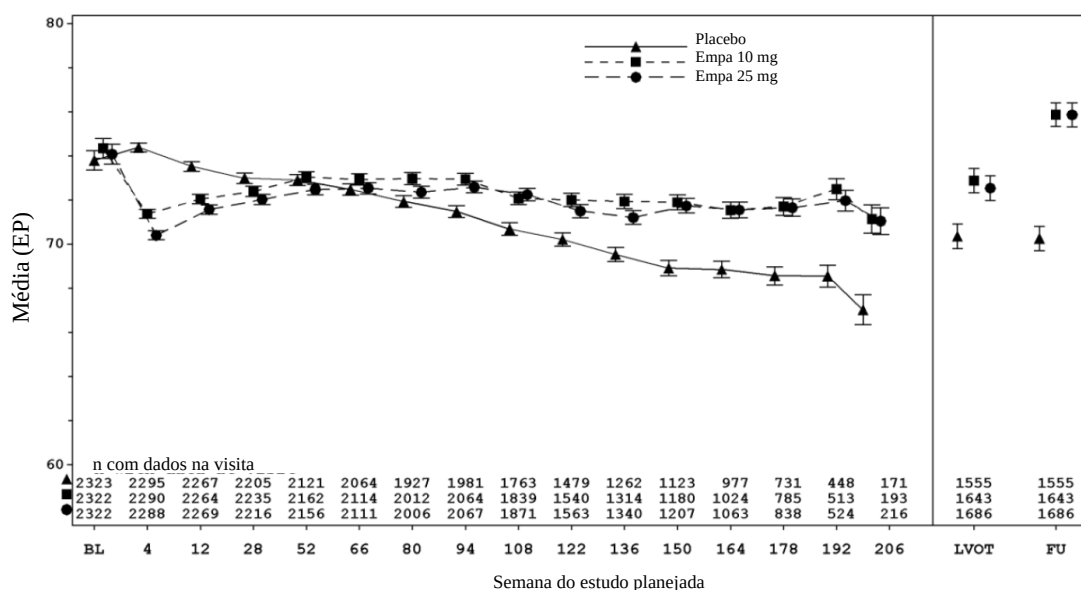
*** Razão de Albumina-Creatinina na Urina >300 mg/g.

**** Devido à baixa taxa de evento, a RR não foi calculada.

Figura 5. Tempo para primeira nefropatia nova ou agravada



O tratamento com empagliflozina preservou a TFGe, e a TFGe aumentou durante o acompanhamento de 4 semanas após o tratamento. No entanto, o grupo do placebo mostrou um declínio gradual na TFG no decorrer do estudo, sem alteração adicional durante o acompanhamento de 4 semanas (vide Figura 6).

Figura 6. TFG_e ao longo do tempo*

* Resultados de MMRM da TFG_e (MDRD) (mL/min/1,73 m²) ao longo do tempo, último valor não ajustado no tratamento e valor do acompanhamento – conjunto tratado – lado direito com base em pacientes com último valor disponível no tratamento (LVOT) e acompanhamento (FU).

Estudo de QTc completo

Em um estudo cruzado, randomizado, controlado por placebo, com comparador ativo, de 30 indivíduos saudáveis não se observou aumento de QTc tanto com empagliflozina de 25 mg como de 200 mg¹⁰.

• Insuficiência Cardíaca

Empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida¹⁵

O estudo EMPEROR-Reduced randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido com 3.730 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (*New York Heart Association* (NYHA) II-IV) e fração de ejeção reduzida (FEVE ≤ 40%) para a avaliação da eficácia e segurança da empagliflozina 10 mg uma vez ao dia como adjunto da terapia de cuidados para a insuficiência cardíaca. O desfecho primário foi o tempo em que ocorreu os eventos de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por insuficiência cardíaca (IC). A ocorrência de hospitalizações por IC (primeira e recorrência), mudanças no declínio da TFG_e (CKD-EPI) de creatinina em comparação com o a terapia padrão (de acordo com preconização das diretrizes de cardiologia locais e internacionais) foram incluídas no teste confirmatório. A terapia padrão para IC incluiu inibidores da ECA/bloqueadores de receptores da angiotensina/inibidor do receptor angiotensina-neprilisina (88,3%), betabloqueadores (94,7%), antagonistas do receptor mineralocorticoide (71,3%) e diuréticos (95,0%).

Um total de 1.863 pacientes foram randomizados com a empagliflozina 10 mg (placebo 1.867) seguido de uma média de 15,7 meses. A população do estudo consistiu em 76,1% homens e 23,9% mulheres com a idade média de 66,8 anos (intervalo: 25 a 94 anos), 26,8% tinham 75 anos ou mais. 70,5% da população do estudo eram brancos, 18,0% asiáticos e 6,9% americanos negros/africanos. Na randomização, 75,1% dos pacientes eram NYHA classe II, 24,4% classe III e 0,5% classe IV. A FEVE média foi de 27,5%. No basal, a média de TFG_e foi de 62,0 mL/min/1,73m² e a razão de albumina urinária e creatinina (UACR) média foi de 22 mg/g. Em torno da metade dos pacientes (51,7%) apresentaram TFG_e ≥ 60 mL/min/1,73m², 24,1% de 45 a < 60 mL/min/1,73m², 18,6% de 30 a < 45 mL/min/1,73m² e 5,3% de 20 a < 30 mL/min/1,73m².

A empagliflozina foi superior ao placebo na redução do risco do desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Adicionalmente, a empagliflozina reduziu significativamente o risco de ocorrência de hospitalizações por IC (primeira e recorrência), e também a taxa de declínio da TFG_e (Tabela 18).

Tabela 18 Efeito do tratamento para o desfecho primário composto, seus componentes e os dois principais desfechos secundários incluídos no teste confirmatório pré-especificado.

	Placebo	Empagliflozina
n	1867	1863
Tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC, n (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Razão de risco vs placebo (IC 95,04%)**		0,75 (0,65, 0,86)
Valor de p para superioridade		< 0,0001
Morte CV, n (%)*	202 (10,8)	187 (10,0)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,92 (0,75, 1,12)
Valor de p		0,4113
Hospitalização por IC (primeira ocorrência), n (%)*	342 (18,3)	246 (13,2)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,69 (0,59, 0,81)
Valor de p		< 0,0001
Hospitalização por IC (primeira ocorrência e recorrência), n de eventos	553	388
Razão de risco vs placebo (IC 95,04%)**		0,70 (0,58, 0,85)
Valor de p		0,0003
Taxa de declínio TFG_e (CKD-EPI)_{cr} (mL/min/1,73m²/ano)	-2,28	-0,55
Diferença de tratamento vs placebo (IC 99,9%)***		1,73 (0,67, 2,80)
valor de p		< 0,0001

CV = cardiovascular, IC = insuficiência cardíaca, TFG_e = taxa de filtração glomerular estimada, CKD-EPI = equação *chronic kidney disease epidemiology collaboration*

*não controlado para erro do tipo 1

**devido a uma análise interina, um intervalo de confiança de dois lados de 95,04% foi aplicado, o que corresponde a valores de p menores que 0,0496 de significância. Eventos de morte CV e hospitalizações por IC foram julgados pelo comitê independente de eventos clínicos e analisados com base no conjunto randomizado.

***Como pré-especificado no procedimento de teste estatístico, o intervalo de confiança de dois lados de 99,9% foi aplicado, o que corresponde a valor de p menor que 0,001 de significância. O declínio de TFG_e foi analisado com base no conjunto tratado.

Figura 7 Tempo para o primeiro evento declarado como morte CV ou hospitalização por IC.

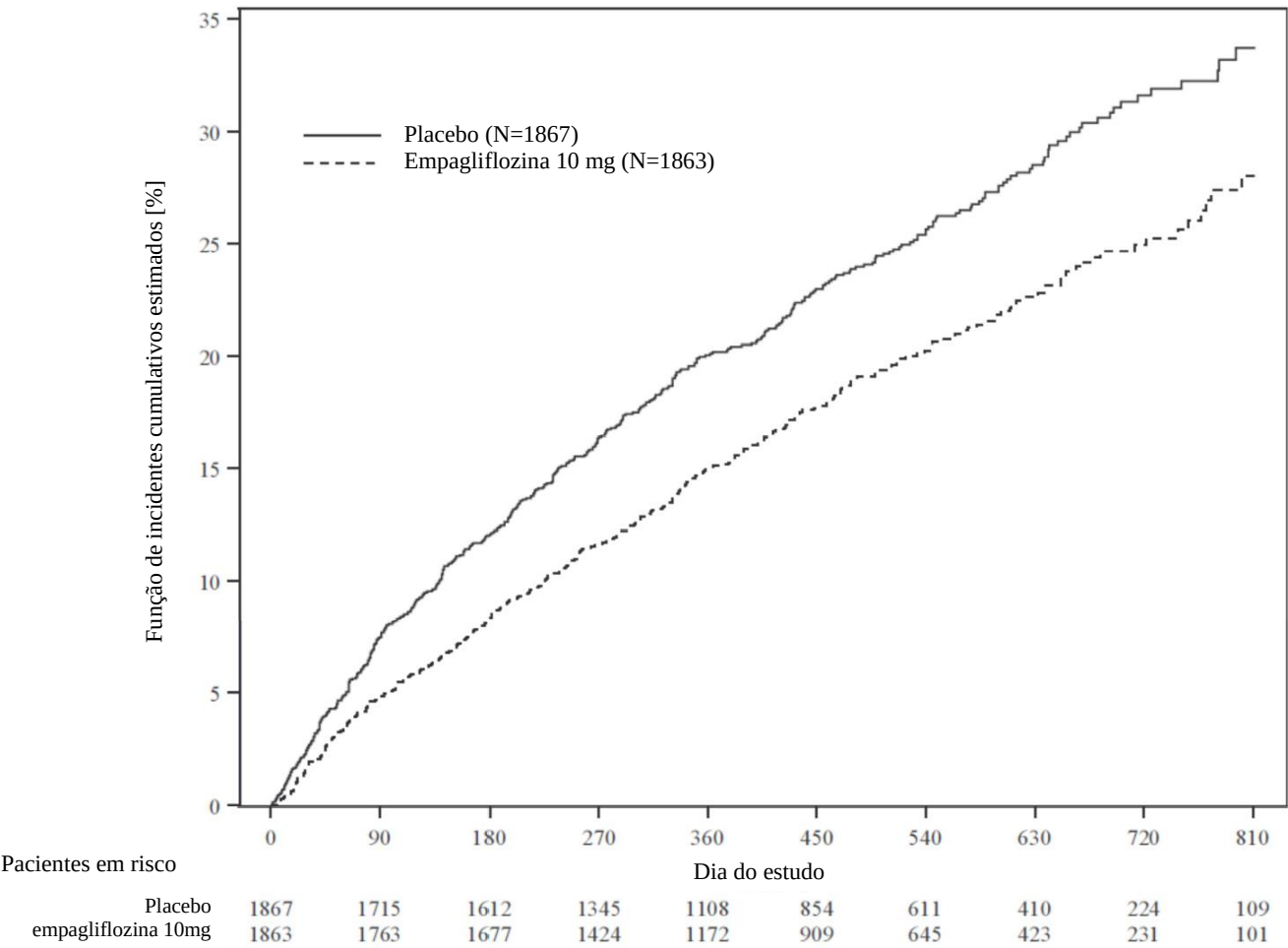
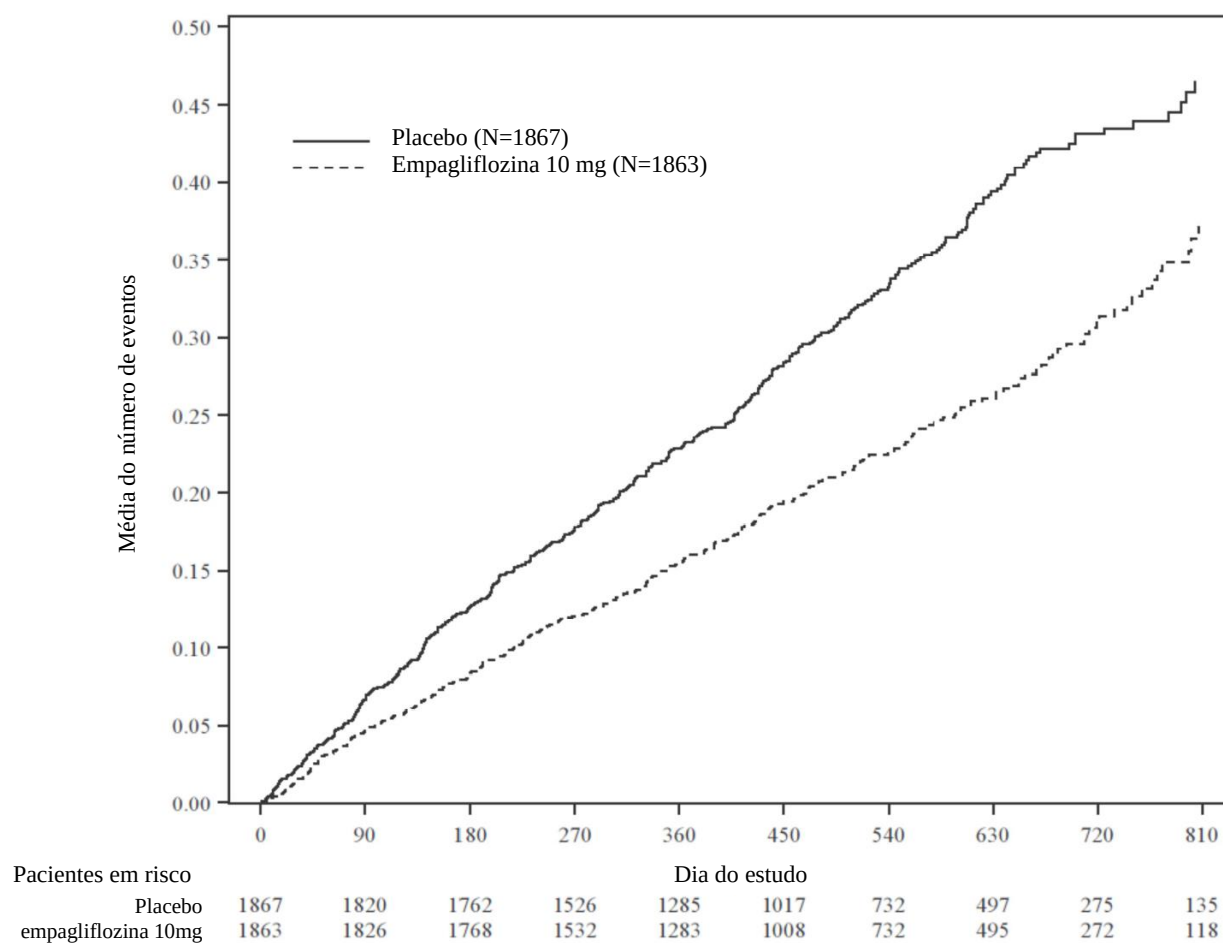
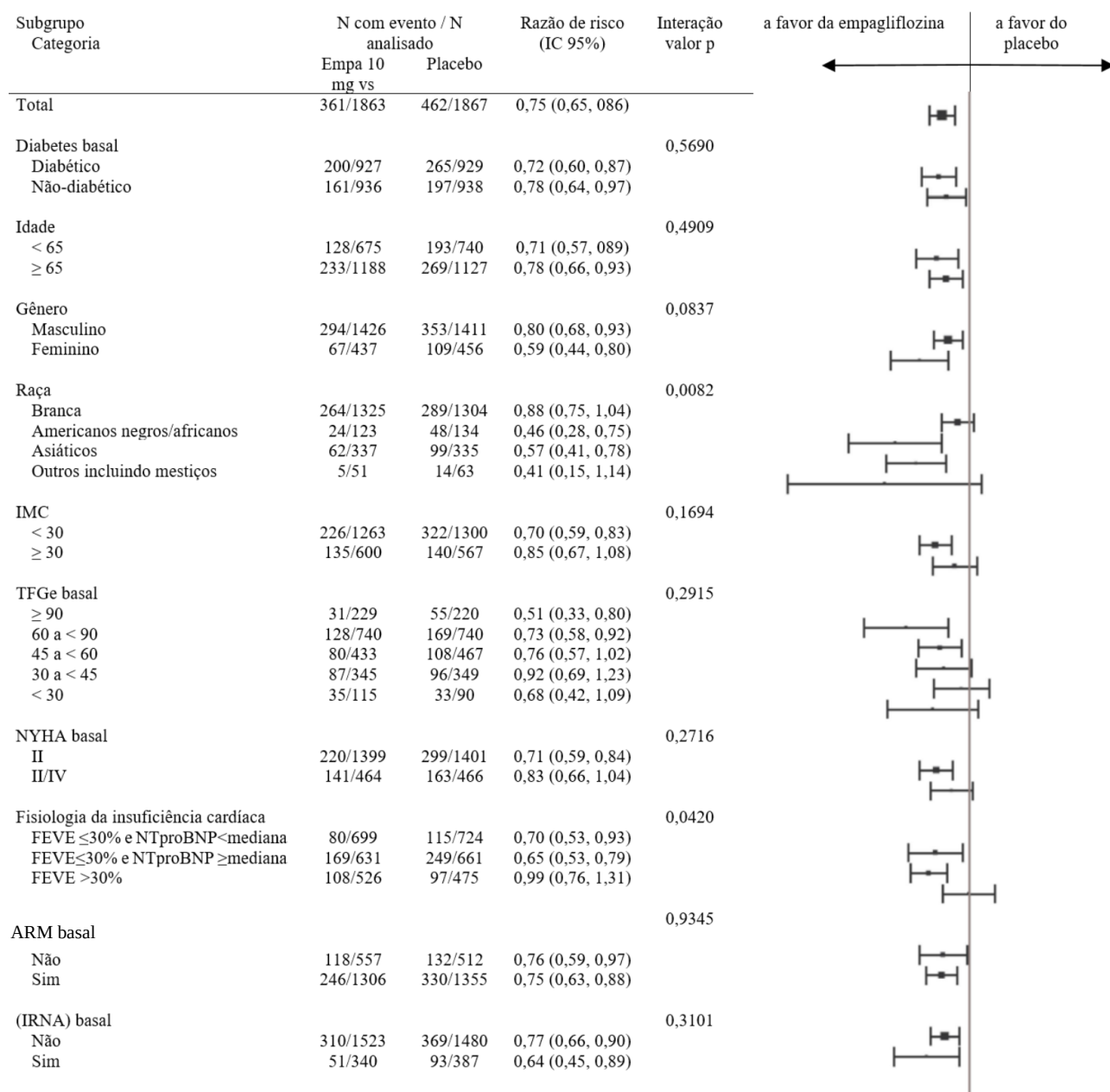


Figura 8 Tempo para o evento declarado como hospitalização por IC



Os resultados do desfecho primário composto foram em geral consistentes com a razão de risco (RR) abaixo de 1 em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo pacientes com insuficiência cardíaca com e sem diabetes mellitus tipo 2 (Figura 9).

Figura 9 Análises dos subgrupos para o tempo até o primeiro evento declarado de morte por CV ou hospitalização por IC



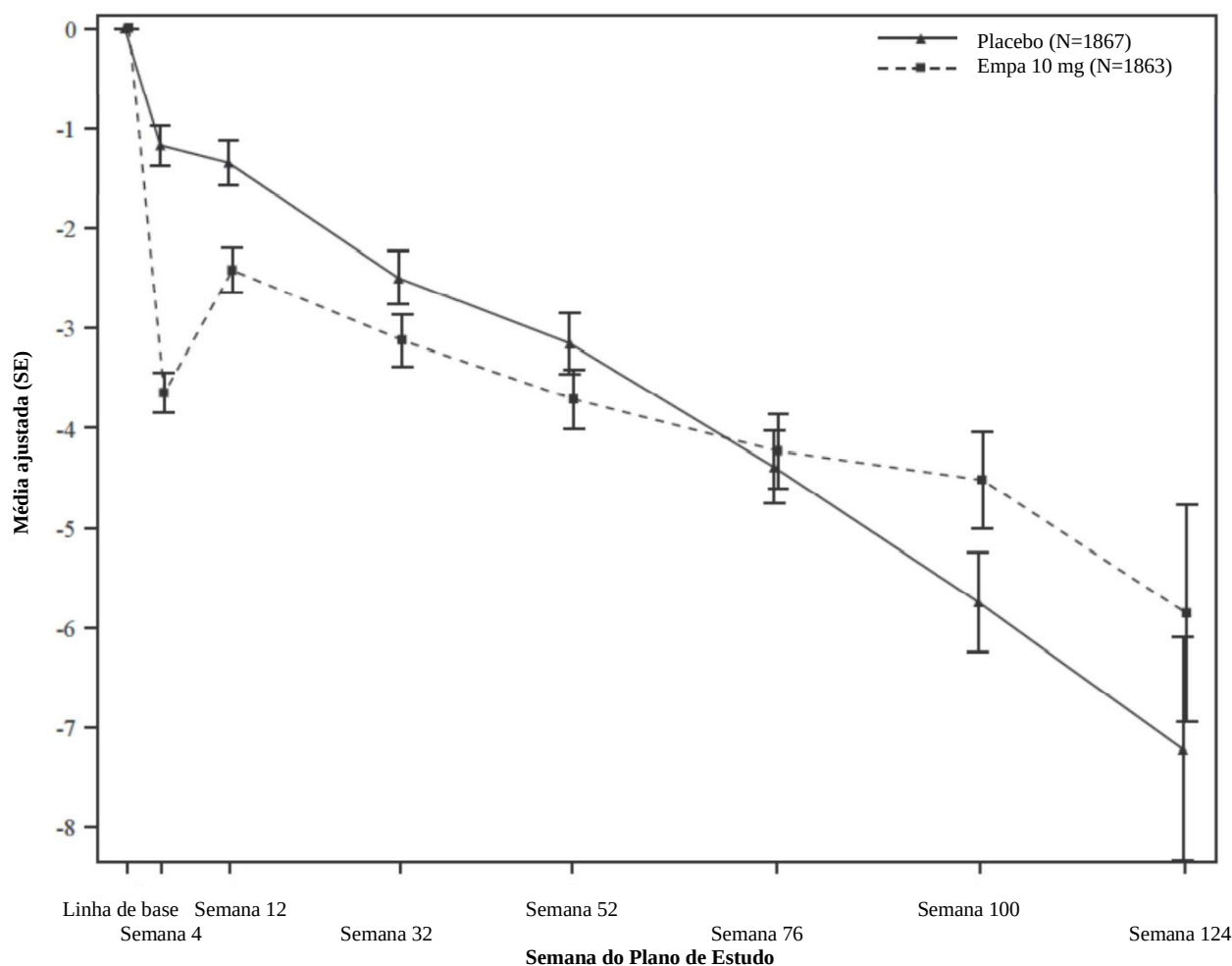
ARM = Antagonista do receptor mineralocorticoide
IRNA = Inibidor dos receptores de neprilisina e angiotensina

FEVE > 30%: inclui ambos, NTproBNP acima e abaixo da mediana. Para ser elegível para a inclusão no estudo, os pacientes com FEVE >30% deveriam apresentar um valor maior de NTproBNP do que os pacientes com FEVE ≤ 30%, a menos que estes pacientes também tivessem histórico de hospitalização por IC nos últimos 12 meses.

Resultados renais

Durante o tratamento, o declínio da TFGe durante o período foi mais lento no grupo da empagliflozina comparado com o grupo placebo (Figura 10). O tratamento com empagliflozina 10 mg reduziu significativamente o declínio da TFGe e o efeito foi consistente em todos os grupos pré-especificados (Tabela 19). Pacientes tratados com empagliflozina apresentaram uma queda inicial da TFGe, a qual retornou ao valor basal após descontinuação do tratamento, embasando que as mudanças hemodinâmicas exercem um papel nos efeitos agudos da empagliflozina sobre a TFGe.

Figura 10 Alteração na TFGe com o tempo*



*Resultados de TFGe (CKD-EPI) (mL/min/1,73m²) MMRM com o tempo, conjunto randomizado. O número de pacientes que proveram dados em vários tempos de coleta (placebo, empagliflozina): na semana 4 (1788, 1802); na semana 12 (1729, 1756); na semana 32 (1563, 1614); na semana 52 (1211, 1228); na semana 76 (801, 805); na semana 100 (359, 386); e na semana 124 (86, 91).

JARDIANCE reduziu o risco do desfecho composto renal definido como o tempo para o primeiro evento de diálise crônica ou transplante renal ou redução sustentada na TFGe comparado com o placebo (Tabela 19 e Figura 11).

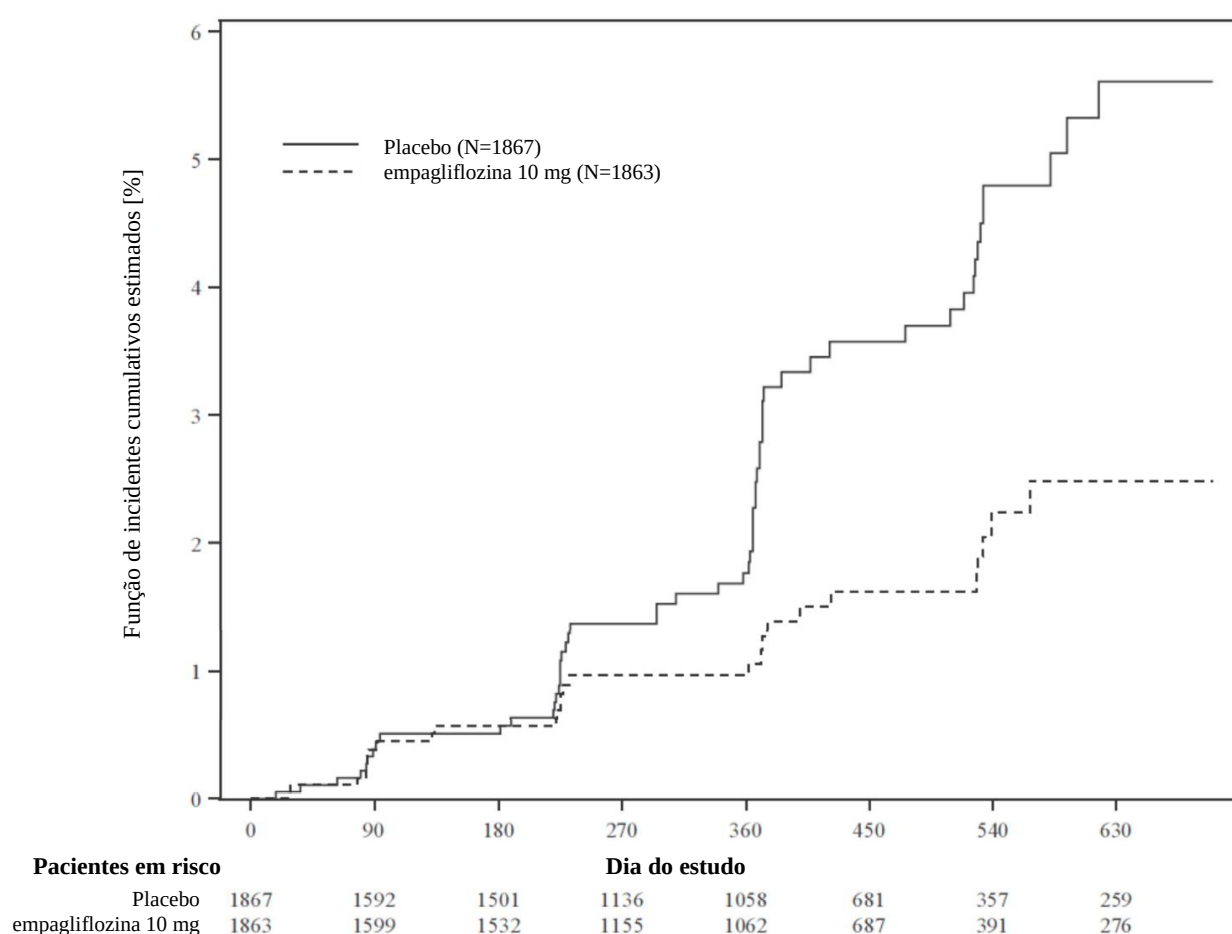
Tabela 19 Tempo para o primeiro evento do desfecho composto renal e seus componentes

	Placebo	empagliflozina (10 mg)
n	1867	1863
Número de pacientes com desfecho composto renal, n (%)	58 (3,1)	30 (1,6)
RR (IC 95%)		0,50 (0,32, 0,77)
valor de p (nominal)		0,0019
Redução sustentada da TFGe ≥ 40% como primeiro evento, n (%)	50 (2,7)	27 (1,4)
TFGe sustentada < 15 (basal ≥ 30) ou < 10 (basal < 30) [mL/min/1,73m²] como primeiro evento, n (%)	0	0
Diálise crônica como primeiro evento, n (%)	8 (0,4)	3 (0,2)
Transplante renal como primeiro evento, n (%)	0	0

Desfecho composto renal é definido como diálise crônica ou transplante renal ou redução sustentada de $\geq 40\%$ TFG_e (CKD-EPI)_{cr} ou TFG_e (CKD-EPI)_{cr} sustentada < 15 mL/min/1,73m² (< 10 mL/min/1,73m² para pacientes com TFG_e (CKD-EPI)_{cr} < 30 mL/min/1,73m² basal). Diálise é considerada como crônica se sua frequência for duas ou mais vezes por semana por pelo menos 90 dias.

Uma redução da TFG_e (CKD-EPI)_{cr} é considerada sustentada, se for determinada por duas ou mais medições laboratoriais centrais pós-basal consecutivas, separadas por ao menos 30 dias (do primeiro ao último valor consecutivo de TFG_e). Se não houver medições adicionais ≥ 30 dias após a observação da redução da TFG_e e o paciente falecer dentro de 60 dias após essa medição, a redução da TFG_e também é considerada sustentada.

Figura 11 Tempo para o primeiro evento do desfecho renal composto



O efeito da empagliflozina nos sintomas da insuficiência cardíaca na semana 52 foi avaliada por meio dos desfechos relatados pelos pacientes, e utilizando a alteração a partir do basal no Escore Sumário Clínico (CSS) do questionário de Cardiomiopatia da Cidade de Kansas (KCCQ), que mede as frequências médias de sintomas e incômodos pelo inchaço, fadiga, falta de ar e limitações físicas.

Houve uma melhora maior no Escore Sumário Clínico no grupo da empagliflozina comparado com o grupo placebo na semana 52 (média ajustada corrigida por placebo a partir do valor basal 1,75, IC 95%, 0,51 a 2,99, valor de p nominal = 0,0058), baseado em todos os quesitos avaliados (frequência de sintomas, incômodo e limitações físicas).

Empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada¹⁶

O estudo EMPEROR-Preserved, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido com 5.988 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (NYHA II-IV) e fração de ejeção preservada (FEVE $> 40\%$) para a avaliação da eficácia e segurança da empagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada à terapia padrão. O desfecho primário foi o tempo em que ocorreu o primeiro evento de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por IC. A ocorrência de hospitalização por IC (primeira e recorrência) e mudanças no declínio da TFG_e (CKD-EPI) de creatinina em comparação com ao basal

foram incluídas no teste confirmatório. A terapia padrão incluiu inibidores da ECA/bloqueadores de receptores da angiotensina/inibidores do receptor angiotensina-neprilisina (80,7%), betabloqueadores (86,3%), antagonistas do receptor mineralocorticoide (37,5%) e diuréticos (86,2%).

Um total de 2.997 pacientes foram randomizados com a empagliflozina 10 mg (placebo: 2.991) e acompanhados por uma mediana de 26,2 meses. A população do estudo consistiu em 55,3% homens e 44,7% mulheres com a idade média de 71,9 anos (intervalo: 22 a 100 anos), 43,0% tinham 75 anos ou mais. 75,9% da população do estudo eram brancos, 13,8% asiáticos e 4,3% americanos negros/africanos. Na randomização, 81,5% dos pacientes eram NYHA classe II, 18,1% eram classe III e 0,3% eram classe IV. A população do estudo EMPEROR-Preserved incluiu pacientes com FEVE < 50% (33,1%), com FEVE 50 a < 60% (34,4%) e com FEVE ≥ 60% (32,5%). No basal, a média de TFG_e foi de 60,6 ml/min/1,73 m² e a mediana da razão albumina/creatinina urinária (UACR) foi 21mg/g. Aproximadamente metade dos pacientes (50,1%) tinham um TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m², 26% de 45 a < 60 ml/min/1,73 m², 18,6% de 30 a < 45 ml/min/1,73 m² e 4,9% de 20 a < 30 ml/min/1,73 m².

A empagliflozina foi superior ao placebo na redução de risco do desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Adicionalmente, a empagliflozina reduziu significativamente o risco de ocorrência de hospitalizações por IC (primeira e recorrência) e reduziu significativamente a taxa de declínio da TFG_e (Tabela 20).

Tabela 20 Efeito do tratamento para o desfecho primário composto, seus componentes e os dois principais desfechos secundários incluídos no teste confirmatório pré-especificado.

	Placebo	Empagliflozina
n	2991	2997
Tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC, n (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Razão de risco vs placebo (IC 95,03%)**		0,79 (0,69, 0,90)
Valor de p para superioridade		0,0003
Morte CV, n (%)*	244 (8,2)	219 (7,3)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,91 (0,76, 1,09)
Valor de p		0,2951
Hospitalização por IC (primeira ocorrência), n (%)*	352 (11,8)	259 (8,6)
Razão de risco vs placebo (IC 95%)		0,71 (0,60, 0,83)
Valor de p		< 0,0001
Hospitalização por IC (primeira ocorrência e recorrência), n de eventos	541	407
Razão de risco vs placebo (IC 95,03%)**		0,73 (0,61, 0,88)
Valor de p		0,0009
Taxa de declínio TFG_e (CKD-EPI)_{cr} (mL/min/1,73m²/ano)	-2,62	-1,25
Diferença de tratamento vs placebo (IC 99,9%)***		1,36 (0,86, 1,87)
valor de p		< 0,0001

CV = cardiovascular, IC = insuficiência cardíaca, TFG_e = taxa de filtração glomerular estimada, CKD-EPI = equação *chronic kidney disease epidemiology collaboration*

*não controlado para erro do tipo 1

**devido a uma análise interina, um intervalo de confiança de dois lados de 95,03% foi aplicado, o que corresponde a valores de p menores que 0,0497 de significância. Eventos de morte CV e hospitalizações por IC foram julgados pelo comitê independente de eventos clínicos e analisados com base no conjunto randomizado.

***Como pré-especificado no procedimento de teste estatístico, o intervalo de confiança de dois lados de 99,9% foi aplicado, o que corresponde a valor de p menor que 0,001 de significância. O declínio de TFG_e foi analisado com base no conjunto tratado.

Figura 12 Tempo para o primeiro evento declarado como morte CV ou hospitalização por IC

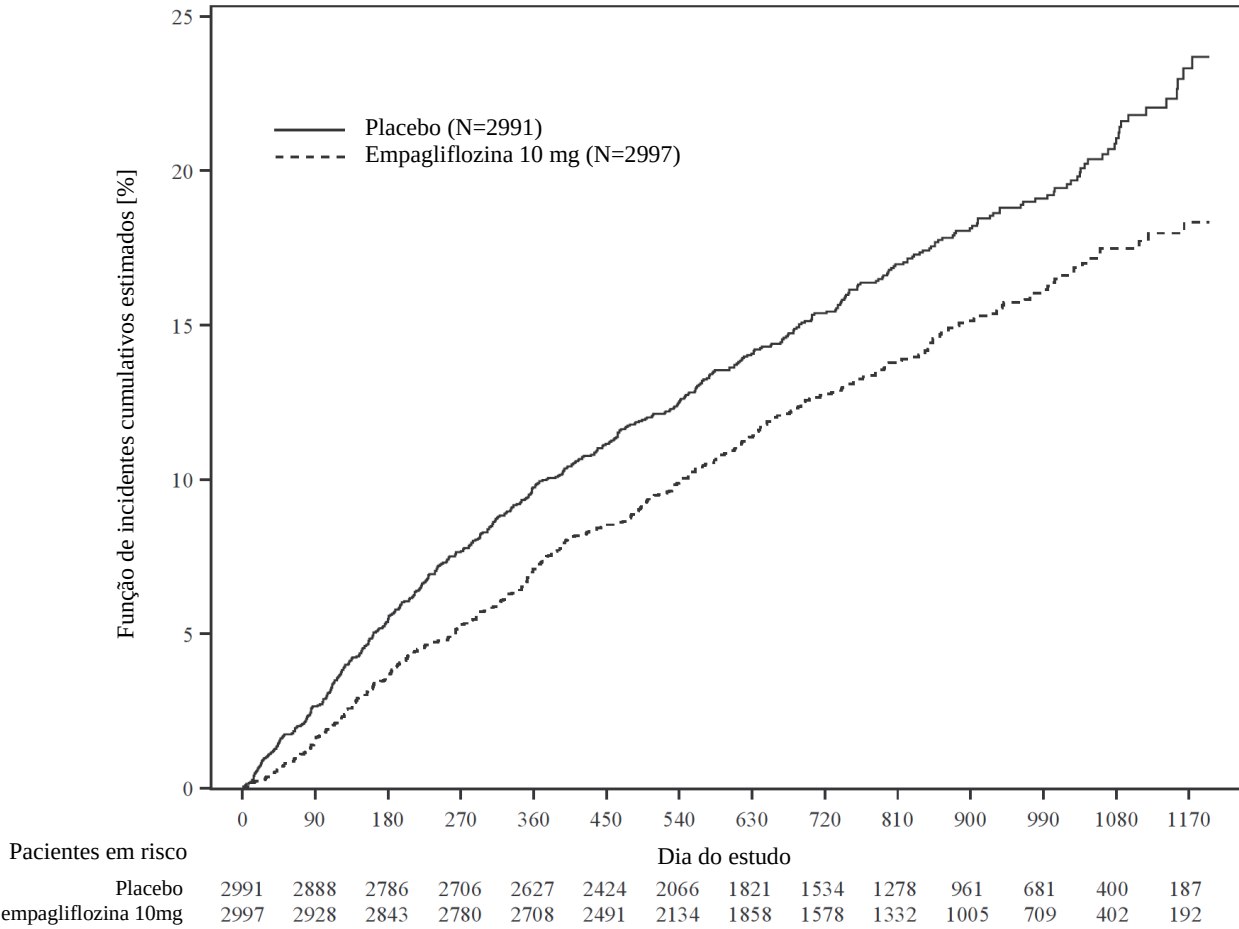
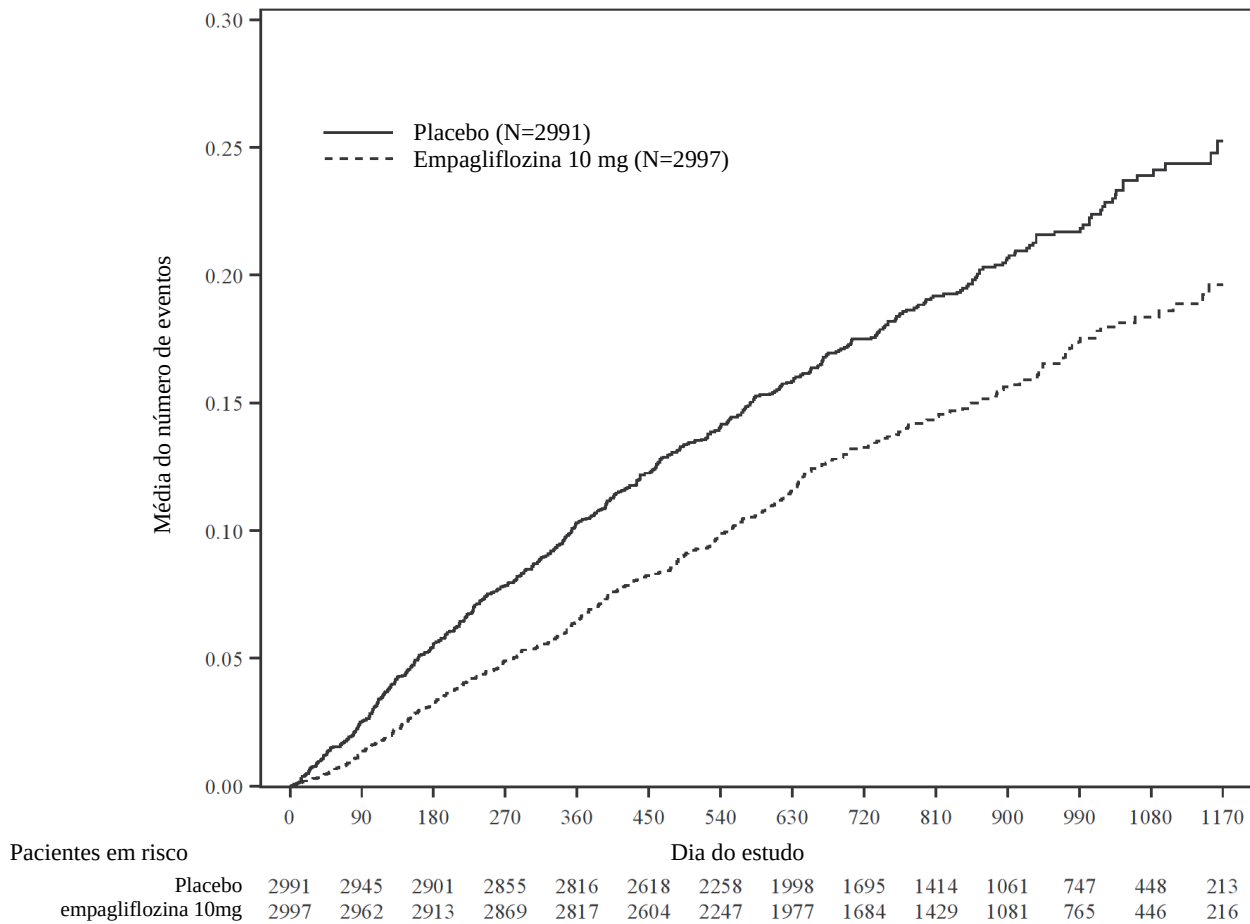
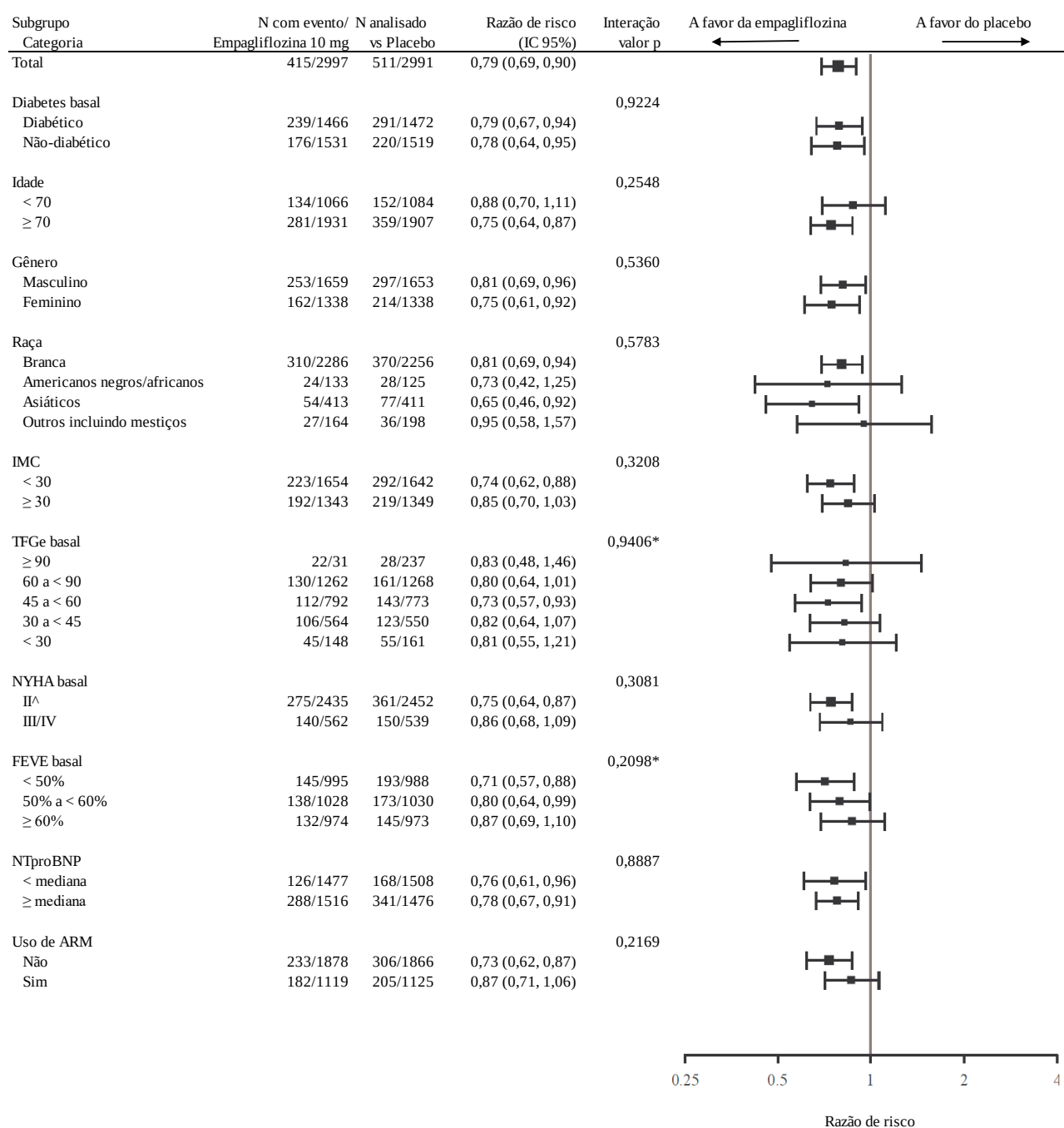


Figura 13 Tempo para o evento declarado como hospitalização por IC



Os resultados do desfecho primário composto foram consistentes em cada um dos subgrupos pré-especificados categorizados por, por exemplo, FEVE, status de diabetes ou função renal com TFGe até de 20 ml/min/1,73 m² (ver Figura 14).

Figura 14 Análise dos subgrupos para o tempo até o primeiro evento declarado de morte CV ou hospitalização por IC



ARM = antagonista do receptor mineralocorticoide

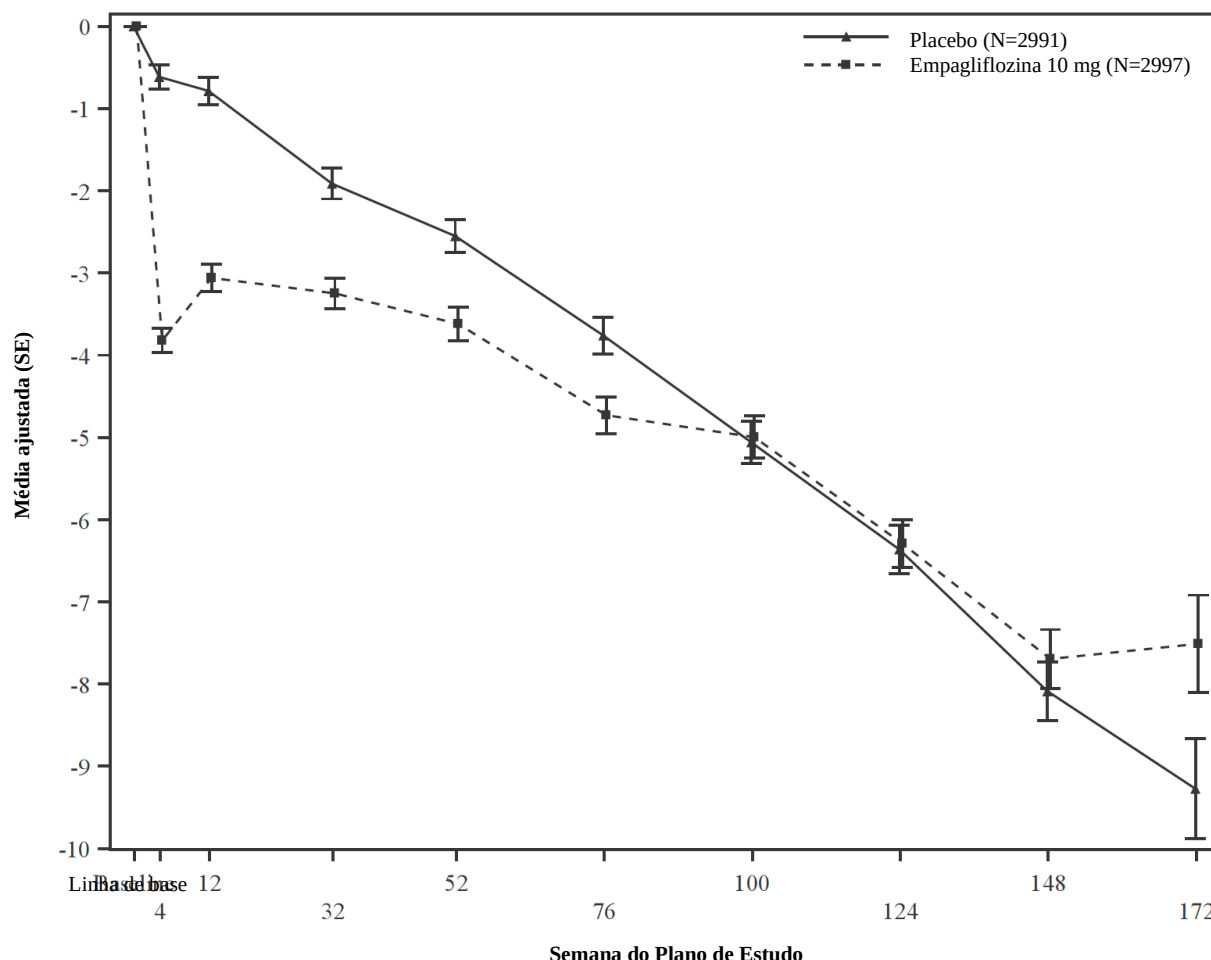
^4 pacientes com NYHA classe I são contados no subgrupo NYHA classe II

*teste de tendência

Desfecho renal

Durante o tratamento, o declínio da TFGe ao longo do tempo foi mais lenta no grupo empagliflozina em comparação ao grupo placebo (ver Figura 15). O tratamento com empagliflozina 10 mg reduziu significativamente a taxa de declínio da TFGe e o efeito foi consistente ao longo de todos os subgrupos pré-especificados (ver Tabela 22). Os pacientes tratados com empagliflozina apresentaram uma queda inicial na TFGe que retornou para o basal após descontinuação do tratamento, suportando que as mudanças hemodinâmicas exercem um papel nos efeitos agudos da empagliflozina sobre a TFGe.

Figura 15 Alteração na TFGe com o tempo*



*Resultados de TFGe (CKD-EPI) (mL/min/1,73m²) MMRM com o tempo, conjunto randomizado. O número de pacientes que proveram dados em vários tempos de coleta (placebo, empagliflozina): na semana 4 (2910, 2931); na semana 12 (2820, 2854); na semana 32 (2590, 2629); na semana 52 (2457, 2474); na semana 76 (2123, 2114); na semana 100 (1548, 1550); na semana 124 (1091, 1122); na semana 148 (695, 686); na semana 172 (231, 243) e na semana 196 (16, 23).

Em uma análise do desfecho renal composto (definido como o tempo para o primeiro evento de diálise crônica ou transplante renal ou redução sustentada na TFGe) a razão de risco foi de 0,95 (IC 95% 0,73 a 1,24, valor de p nominal 0,7243).

O efeito da empagliflozina nos sintomas da insuficiência cardíaca na semana 52 foi avaliada por meio dos desfechos relatados pelos pacientes, utilizando a alteração a partir do basal no Escore Sumário Clínico (CSS) do questionário de Cardiomiopatia da Cidade de Kansas (KCCQ), que mede as frequências médias de sintomas e incômodos pelo inchaço, fadiga, falta de ar e limitações físicas.

Houve uma melhora maior no Escore Sumário Clínico a partir do basal no grupo da empagliflozina comparado com o grupo placebo na semana 52 (média ajustada corrigida por placebo a partir do valor basal 1,32, IC 95% 0,45 a 2,19, valor de p nominal = 0,0028), baseado nos quesitos frequência de sintomas e incômodo.

Referências Bibliográficas

1. Roden M, Weng J, Eibracht J et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(3): 208-19.
2. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker et al; Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1650-1659.
3. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3396-404.

4. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):147-58.
5. Riderstrale M, Andersen KR, Zeller C et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9): 691-700
6. Jelaska A, Macha S, Petrini M, Wang F, Puertolas L. A phase IIb, randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI10773 (10mg and 25mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control.
7. Barnett A, Mithal A, Manassie J et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369–384. .
8. Tikkanen I, Narko K, Zeller C. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420-8.
9. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S et al. Combination of Empagliflozin and Linagliptin as Second-Line Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. *Diabetes Care*. 2015; 38(3):384-393. Ring A, Brand T, Macha S et al. The sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin does not prolong QT interval in a thorough QT (TQT) study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12:70-80.
10. Vedel C, A, Lepage, Macha, S, Roux, et al. A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.
11. Brown, C. A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus.
12. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S et al. Combination of empagliflozina and linagliptina as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformina. *Diabetes Care*. 2015 Mar; 38(3):384-93.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22):2117-28.
14. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G et al. Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(7): 1815-1823.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424.
16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de Ação

A empagliflozina é um inibidor competidor reversível, altamente potente e seletivo do SGLT-2 (cotransportador de sódio e glicose 2) com um IC₅₀ de 1,3 nM, que tem uma seletividade 5.000 vezes maior em relação ao SGLT1 (cotransportador de sódio e glicose 1) humano (IC₅₀ de 6.278 nM), responsável pela absorção da glicose no intestino. Além disso, a seletividade elevada pode ser demonstrada para outros transportadores de glicose (GLUTs) responsáveis pela homeostase da glicose em diferentes tecidos.

O SGLT-2 é altamente expresso no rim, enquanto a expressão em outros tecidos não ocorre ou é muito baixa. Ele é responsável como transportador predominante pela reabsorção de glicose do filtrado glomerular de volta para a circulação. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida.

A empagliflozina melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2, reduzindo a reabsorção renal de glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicosúrico é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular. Através da inibição do SGLT-2 em pacientes com DM2 e hiperglicemia, a glicose em excesso é excretada na urina.

Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a excreção urinária de glicose aumentou imediatamente após a primeira dose de empagliflozina e se manteve durante o intervalo de dosagem de 24 horas. A excreção urinária de glicose foi mantida no final do período de tratamento de 4 semanas, com uma média aproximada de 78 g/dia, com empagliflozina 25 mg uma vez por dia. O aumento da glicosúria resultou em uma redução imediata da glicemia em pacientes com DM2.

A empagliflozina (10 mg e 25 mg) melhora a glicemia tanto em jejum como pós-prandial.

O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função das células beta e da insulina, contribuindo para um baixo risco de hipoglicemia. Percebeu-se uma melhora dos marcadores substitutos da função das células beta, incluindo a Avaliação do Modelo de Homeostase (HOMA- β) e a razão pró-insulina/insulina. Além disso, a excreção urinária de glicose desencadeia a perda de calorias, associada com a perda de gordura corporal e redução de peso corporal.

A glicosúria observada com a empagliflozina é acompanhada de diurese leve que pode contribuir para a redução sustentada e moderada da pressão arterial.

A empagliflozina também reduz a reabsorção de sódio e aumenta a entrada de sódio no túbulo distal. Isto pode influenciar em várias funções fisiológicas incluindo, mas não restrito a, aumento no feedback tubuloglomerular e redução da pressão intraglomerular, diminuindo a pré- e pós-carga cardíaca, diminuindo a resposta da atividade simpática e reduzindo o estresse da parede ventricular esquerda, conforme evidenciado pelos valores mais baixos de NT-proBNP e efeitos benéficos no remodelamento cardíaco, pressões de enchimento e função diastólica. Outros efeitos, tais como aumento no hematócrito, redução no peso corporal e na pressão arterial também podem contribuir para os efeitos benéficos observados, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Farmacocinética

Absorção

A farmacocinética da empagliflozina tem sido amplamente caracterizada em voluntários saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Após a administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida com picos de concentrações plasmáticas ocorrendo no $t_{\text{máx}}$ médio de 1,5 h após a dose. Depois disso, as concentrações no plasma diminuíram de uma maneira bifásica com uma fase de distribuição rápida e uma fase terminal relativamente lenta. A AUC (área sob a curva) plasmática média no estado de equilíbrio foi de 4.740 nmol.h/L e a $C_{\text{máx}}$ foi de 687 nmol/L, com 25 mg de empagliflozina uma vez por dia. A exposição sistêmica da empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e no estado de equilíbrio da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo uma farmacocinética linear em função do tempo. Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da empagliflozina entre voluntários saudáveis e em pacientes com DM2.

A administração de 25 mg de empagliflozina após uma refeição rica em gordura e de elevado teor calórico resultou em uma exposição levemente menor; a AUC diminuiu em aproximadamente 16% e a $C_{\text{máx}}$ diminuiu em aproximadamente 37%, em relação ao estado de jejum. O efeito observado do alimento na farmacocinética da empagliflozina não foi considerado clinicamente relevante e a mesma pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio foi estimado ser 73,8 L, com base em uma análise farmacocinética da população. Após a administração de uma solução oral de empagliflozina- ^{14}C a indivíduos saudáveis, a presença em células vermelhas foi de aproximadamente 36,8% e a ligação às proteínas plasmáticas foi de 86,2%.

Biotransformação

Nenhum dos principais metabólitos de empagliflozina foi detectado no plasma humano e os metabólitos mais abundantes foram três conjugados glucuronídeos (2-O-, 3-O-, e 6-O-glucuronídeo). A exposição sistêmica de cada metabólito foi menor que 10% do total do medicamento ingerido. Estudos *in vitro* sugerem que a via principal de metabolismo de empagliflozina em humanos seja a glicuronidação por uridina 5'-difosfo--glicuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Excreção

A meia-vida terminal aparente de eliminação da empagliflozina foi estimada em 12,4 horas e a depuração oral aparente foi 10,6 L/h com base na análise farmacocinética da população. As variabilidades inter-indivíduos e residual para depuração oral de empagliflozina foram de 39,1% e 35,8%, respectivamente. Com uma dose única diária, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da empagliflozina foram atingidas na quinta dose. Consistente com a meia-vida observou-se no estado de equilíbrio, uma acumulação de até 22%, em relação à AUC plasmática. Após administração de uma solução oral de empagliflozina- ^{14}C a indivíduos saudáveis, cerca de 95,6% da radioatividade relacionada ao fármaco foi eliminada nas fezes (41,2%) ou na urina (54,4%). A maioria da radioatividade relacionada ao fármaco recuperada nas fezes era o fármaco inalterado e cerca de metade da radioatividade excretada na urina era o fármaco inalterado.

Populações Especiais

Comprometimento renal: em pacientes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular: 60 - < 90 mL/min/1,73 m²), moderada (taxa de filtração glomerular: 30 - < 60 mL/min/1,73 m²), grave (taxa de filtração glomerular: < 30 mL/min/1,73 m²) e pacientes com insuficiência renal/doença renal terminal, a AUC da empagliflozina aumentou em aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal.

Os níveis de picos plasmáticos da empagliflozina foram semelhantes em indivíduos com insuficiência renal moderada, e com insuficiência renal/doença renal terminal em comparação com pacientes com função renal normal. Os níveis de picos plasmáticos de empagliflozina foram cerca de 20% superiores em indivíduos com insuficiência renal leve e grave, em comparação com indivíduos com função renal normal. Em conformidade com o estudo de Fase I, a análise farmacocinética da população mostrou que a depuração oral aparente da empagliflozina diminuiu com a redução da taxa de filtração glomerular levando a um aumento da exposição ao fármaco. Com base na farmacocinética, não se recomenda ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal.

Comprometimento hepático: em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e grave, de acordo com a classificação de Child-Pugh, a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 23%, 47% e 75% e a $C_{\text{máx}}$ em cerca de 4%, 23% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal. Com base na farmacocinética, não se recomenda ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática.

Índice de Massa Corporal (IMC): não é necessário ajuste posológico com base no IMC. O índice de massa corporal não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Sexo: nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo. O sexo não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Raça: nenhum ajuste posológico é necessário com base na raça. Com base na análise farmacocinética da população, a AUC foi estimada em 13,5% maior em pacientes asiáticos com um IMC de 25 kg/m² em comparação aos pacientes não asiáticos com um IMC de 25 kg/m².

Idosos: a idade não teve um impacto clinicamente significativo na farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Crianças: ainda não foram realizados estudos caracterizando a farmacocinética da empagliflozina em pacientes pediátricos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

JARDIANCE é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à empagliflozina, ou aos excipientes da fórmula, ou em caso de doenças hereditárias raras que podem ser incompatíveis com os excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

JARDIANCE não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1.

Cetoacidose

Casos de cetoacidose, uma condição grave com risco de vida e com necessidade de hospitalização urgente, foram relatados em pacientes com diabetes mellitus tratados com empagliflozina, incluindo casos fatais. Em um número de casos relatados, a apresentação desta condição foi atípica com valores de glicemia discretamente aumentada, abaixo de 250 mg/dL.

O risco de cetoacidose deve ser considerado no caso de sintomas não específicos como náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade de respiração, confusão, cansaço anormal e sonolência.

Os pacientes devem ser avaliados quanto à cetoacidose imediatamente se estes sintomas ocorrerem, independentemente do nível de glicemia. Se houver suspeita de cetoacidose, o tratamento com JARDIANCE deve ser interrompido, o paciente deve ser avaliado e tratamento imediato deve ser instituído.

JARDIANCE deve ser usado com cautela em pacientes que possam apresentar um maior risco de cetoacidose enquanto usam JARDIANCE, incluindo aqueles sob uma dieta com restrição de carboidratos (visto que a combinação pode aumentar ainda mais a produção de corpos cetônicos), pacientes com doenças agudas, doenças pancreáticas sugerindo deficiência de insulina (por exemplo, diabetes tipo 1, história de pancreatite ou cirurgia de pâncreas), redução da dose de insulina (incluindo a falha da bomba de insulina), abuso de álcool, desidratação grave e pacientes com história de cetoacidose. Deve-se ter cautela ao reduzir a dose de insulina (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Em pacientes tratados com JARDIANCE deve-se considerar monitoramento da cetoacidose e a interrupção temporária de JARDIANCE em situações clínicas conhecidas por predispor à cetoacidose (por exemplo, jejum prolongado devido à doença aguda ou cirurgia). Nestas situações, considerar o monitoramento de cetonas, mesmo que o tratamento com JARDIANCE tenha sido interrompido.

Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram relatados casos de fasciíte necrosante do períneo (também conhecida como gangrena de Fournier), uma infecção necrosante rara, porém grave e com risco de vida, em pacientes do sexo feminino e masculino com diabetes mellitus tratados com inibidores de SGLT-2, incluindo a empagliflozina. Casos graves incluíram hospitalização, cirurgias múltiplas e óbito.

Pacientes tratados com JARDIANCE que apresentem dor ou sensibilidade, vermelhidão, inchaço na área genital ou do períneo, febre e mal-estar devem ser avaliados para fasciíte necrosante. Se houver suspeita, o uso de JARDIANCE deve ser descontinuado e o tratamento imediato deve ser iniciado (incluindo antibióticos de amplo espectro e desbridamento cirúrgico, se necessário).

Pacientes com comprometimento renal

Diabetes mellitus tipo 2: JARDIANCE não é recomendado para uso em pacientes com taxa de filtração glomerular <30 mL/min/1,73 m².

Insuficiência cardíaca: JARDIANCE não é recomendado para uso em pacientes com taxa de filtração glomerular <20 mL/min/1,73 m².

Monitoramento da função renal

Recomenda-se a avaliação da função renal antes do início do tratamento com JARDIANCE e periodicamente durante o tratamento, ou seja, pelo menos anualmente.

Pacientes com risco de hipovolemia

Com base no mecanismo de ação dos inibidores de SGLT-2, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria pode levar a uma modesta redução na pressão arterial. Portanto, recomenda-se precaução em pacientes para os quais uma queda da pressão arterial induzida pela empagliflozina pode representar um risco, como em pacientes com doença cardiovascular conhecida, pacientes em terapia anti-hipertensiva com histórico de hipotensão ou pacientes com 75 anos ou mais.

Em caso de condições que podem levar à perda de líquido (por exemplo, doença gastrointestinal), recomenda-se um cuidadoso monitoramento do volume (por exemplo, exame físico, medidas de pressão arterial, exames laboratoriais incluindo hematócrito) e eletrólitos para pacientes que fazem uso de empagliflozina. A interrupção temporária do tratamento com JARDIANCE a deve ser considerada até que a perda de líquido seja corrigida.

Infecções complicadas do trato urinário

Casos de infecções complicadas do trato urinário incluindo pielonefrite e urosepsse foram relatados em pacientes tratados com empagliflozina (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Deve-se considerar a interrupção temporária de JARDIANCE em pacientes com infecções complicadas do trato urinário.

Pacientes idosos

Pacientes com 75 anos de idade ou mais podem apresentar risco elevado de hipovolemia, portanto, JARDIANCE deve ser prescrito com cautela a estes pacientes.

Os comprimidos de JARDIANCE 10 mg contém 162,5 mg de lactose e os de JARDIANCE 25 mg contém 113 mg de lactose por dose máxima diária recomendada. Pacientes que possuem condições hereditárias raras de intolerância à galactose (ex. galactosemia) não devem tomar este medicamento.

Os comprimidos de JARDIANCE 10 mg e JARDIANCE 25 mg contêm menos de 23 mg de sódio, sendo, portanto, considerados livres de sódio.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez

Existem poucos dados sobre a utilização de JARDIANCE em mulheres grávidas. Estudos pré-clínicos não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução, recomenda-se evitar o uso de JARDIANCE durante a gravidez a menos que seja claramente necessário.

Lactação

Não há dados em humanos sobre a excreção da empagliflozina no leite. Dados pré-clínicos disponíveis em animais mostraram excreção de empagliflozina no leite. Não se pode excluir um risco para os recém-nascidos/bebês. Recomenda-se descontinuar a amamentação durante o tratamento com JARDIANCE.

Fertilidade

Nenhum estudo sobre o efeito na fertilidade humana foi realizado com JARDIANCE. Estudos pré-clínicos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos sobre a fertilidade.

JARDIANCE está classificado na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos: a empagliflozina pode aumentar o efeito diurético de tiazídicos e diuréticos de alça e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão.

Insulina e secretagogos de insulina tais como as sulfonilureias, podem aumentar o risco de hipoglicemia. Portanto, uma dose mais baixa de insulina ou um secretagogo de insulina pode ser necessário para reduzir o risco de hipoglicemia, quando usados em combinação com empagliflozina.

Interferência com teste de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG): o monitoramento do controle da glicemia com teste de 1,5-AG não é recomendado, pois as medidas de 1,5-AG não são confiáveis na avaliação do controle glicêmico nos pacientes em uso de inibidores de SGLT-2. Utilizar métodos alternativos para monitorar o controle glicêmico.

Interações farmacocinéticas

Avaliação *in vitro* de interações farmacológicas: a empagliflozina não inibe, inativa ou induz as isoformas do CYP450. Os dados *in vitro* sugerem que a via principal de metabolismo da empagliflozina em humanos é a glicuronidação pela uridina 5'-difosfo-glicuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9. A empagliflozina não inibe a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ou UGT2B7. Em doses terapêuticas, o potencial para a empagliflozina inibir ou inativar reversivelmente as principais isoformas do CYP450 e UGT é remota. Interações medicamentosas envolvendo as principais isoformas do CYP450 e UGT com empagliflozina e substratos administrados concomitantemente destas enzimas são, portanto, consideradas improváveis.

A empagliflozina é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), mas não inibe estes transportadores de efluxo em doses terapêuticas. Com base nos estudos *in vitro*, considera-se improvável que a empagliflozina cause interações com medicamentos que são substratos da glicoproteína P. A empagliflozina é um substrato dos transportadores humanos de captação de OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, mas não de OAT1 e OCT2. A empagliflozina não inibe nenhum desses transportadores humanos de captação em concentrações no plasma clinicamente relevantes e, como tal, considera-se improvável interações medicamentosas com os substratos destes transportadores de captação.

Avaliação *in vivo* de interações farmacológicas: não se observou interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando a empagliflozina foi coadministrada com outros medicamentos habitualmente utilizados. Com base nos resultados dos estudos farmacocinéticos, não se recomenda ajuste na dose de JARDIANCE quando coadministrado com outros medicamentos prescritos com frequência.

A farmacocinética da empagliflozina foi semelhante com e sem a coadministração de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamil, ramipril e sinvastatina em voluntários sadios e com ou sem coadministração de torasemida e hidroclorotiazida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Observou-se aumentos na exposição total (AUC) da empagliflozina após coadministração com genfibrozila (59%), rifampicina (35%), ou probenecida (53%). Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A empagliflozina não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, digoxina, ramipril, sinvastatina, hidroclorotiazida, torasemida e contraceptivos orais, quando coadministradas em voluntários sadios.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). O prazo de validade de JARDIANCE é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O comprimido de JARDIANCE 10 mg é amarelo claro, redondo, biconvexo, com bordas chanfradas e com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em uma face e **S10** na outra.

O comprimido de JARDIANCE 25 mg é amarelo claro, oval, biconvexo, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em uma face e **S25** na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de JARDIANCE deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimentos.

A dose inicial recomendada para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 é de 10 mg uma vez ao dia. O tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 deve ser individualizado com base na eficácia e tolerabilidade.

A dose máxima de 25 mg ao dia pode ser utilizada, porém não deve ser excedida.

A dose recomendada para o tratamento da insuficiência cardíaca é de 10 mg uma vez ao dia.

Pacientes com comprometimento renal:

- **Diabetes mellitus tipo 2:** JARDIANCE não é recomendado para pacientes com TFG $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com taxa de filtração glomerular $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

- **Insuficiência cardíaca:** JARDIANCE não é recomendado para pacientes com TFG $< 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Não há dados suficientes para embasar o uso nesta população.

Pacientes com comprometimento hepático:

Não se recomenda ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes idosos:

Não se recomenda ajuste de dose em pacientes idosos.

Pacientes pediátricos:

Em pacientes pediátricos e adolescentes abaixo de 18 anos, a segurança e a eficácia de JARDIANCE não foram estabelecidas.

Terapia de combinação:

Quando JARDIANCE é utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou com insulina, pode-se considerar a dose mais baixa destas para reduzir o risco de hipoglicemia.

Esquecimento de dose:

Se uma dose for esquecida, deve ser tomada assim que o paciente se recordar. Não se deve tomar uma dose duplicada no mesmo dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

• Diabetes mellitus tipo 2

Um total de 15.582 pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados em estudos clínicos para avaliar a segurança de empagliflozina, dos quais 10.004 pacientes foram tratados com empagliflozina, sozinha ou em combinação com metformina, sulfonilureia, agonista de PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-gama), inibidores de DPP4 ou insulina.

Este conjunto inclui o estudo EMPA-REG OUTCOME[®] envolvendo 7.020 pacientes com alto risco cardiovascular (idade média de 63,1 anos; 9,3% dos pacientes com pelo menos 75 anos de idade; 28,5% mulheres) tratados com JARDIANCE 10 mg ao dia (n = 2.345), JARDIANCE 25 mg ao dia (n = 2.342), ou placebo (n = 2.333) por até 4,5 anos. O perfil de segurança global da empagliflozina neste estudo foi comparável ao perfil de segurança previamente conhecido.

Nos estudos descritos acima, a frequência de eventos adversos que conduziu à descontinuação foi semelhante em grupos tratados com placebo, JARDIANCE 10 mg e JARDIANCE 25 mg.

Os estudos controlados por placebo, duplo-cego, de 18 a 24 semanas de exposição incluíram 3.534 pacientes, dos quais 1.183 foram tratados com placebo, 1.185 foram tratados com JARDIANCE 10 mg e 1.166 foram tratados com JARDIANCE 25 mg.

A reação adversa mais frequente foi a hipoglicemia, que depende do tipo de terapia de base usada nos respectivos estudos (vide “Descrição de reações adversas selecionadas” a seguir).

• Insuficiência cardíaca

Os estudos EMPEROR Reduced e Preserved incluíram pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida (N = 3726) ou preservada (N = 5985) respectivamente, tratados com empagliflozina 10 mg ou placebo. Aproximadamente metade dos pacientes tinha diabetes mellitus tipo 2.

A reação adversa mais frequente foi a hipovolemia (empagliflozina 10 mg: 11,4%; placebo 9,7%).

O perfil de segurança global de JARDIANCE foi consistente em todas as indicações estudadas.

Tabela 21 Reações adversas para Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Insuficiência Cardíaca (IC) derivadas de experiências pós comercialização (DM2) e estudos clínicos EMPEROR (IC).

Terminologia MedDRA – Sistema de Classificação de Órgãos	Frequência		
	empagliflozina 25 mg	empagliflozina 10 mg	
	DM2	DM2	IC
Infecções e infestações			
Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais ^a	Comum	Comum	Comum
Infecções do trato urinário ^a (incluindo pielonefrite e uroseps) ^b	Comum	Comum	Comum
Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier) ^{b, d}	Desconhecido	Desconhecido	Raro
Distúrbios do metabolismo e nutrição			
Hipoglicemia (quando utilizado com sulfonilureia ou insulina) ^a	Muito comum	Muito comum	Comum
Cetoacidose ^{b, d}	0%	Incomum	Incomum
Distúrbios gastrointestinais			
Constipação	Incomum	Comum	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	Comum	Comum	Comum
Reações alérgicas de pele (ex. rash, urticária) ^b	Comum	Comum	Comum
Angioedema ^b	Desconhecido	Desconhecido	Incomum
Distúrbios vasculares			
Hipovolemia ^a	Incomum	Incomum	Muito comum
Distúrbios dos sistemas urinário e renal			
Micção aumentada ^a	Comum	Comum	Incomum
Disúria	Incomum	Incomum	Incomum

Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Sede	Comum	Comum	Incomum
Investigações			
Aumento da creatinina sérica ^a	Incomum	Incomum	Incomum
Taxa de filtração glomerular diminuída ^a	0%	Incomum	Incomum
Aumento do hematócrito ^c	Incomum	Raro	Incomum
Aumento dos lipídios séricos ^c	Comum	Comum	Comum

^a vide subitens a seguir para informações adicionais para pacientes com diabetes mellitus.

^b derivadas de experiência pós-comercialização.

^c vide “2.RESULTADOS DE EFICÁCIA” para informações adicionais.

^d para indicação de insuficiência cardíaca: observado em pacientes com diabetes mellitus.

As reações adversas são classificadas conforme as suas frequências, definidas como: Reação muito comum ($\geq 1/10$), Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$) e Desconhecido (não pôde ser determinado com as informações disponíveis).

Descrição de reações adversas selecionadas

As frequências das reações adversas abaixo foram calculadas independentemente de suas causalidades.

Hipoglicemia

A frequência de hipoglicemia dependeu da terapia de base que foi utilizada nos respectivos estudos e foi semelhante na monoterapia com JARDIANCE e com o placebo, em combinação com metformina, em combinação com pioglitazona com ou sem metformina e em combinação com linagliptina mais metformina. A frequência de pacientes com hipoglicemia foi maior em pacientes tratados com JARDIANCE em comparação ao placebo, quando administrado em combinação com metformina mais sulfonilureia, e em combinação com insulina com ou sem metformina e com ou sem sulfonilureia.

Hipoglicemia grave (eventos que necessitam de assistência)

A frequência de pacientes com eventos hipoglicêmicos graves foi baixa ($<1\%$) e semelhante na monoterapia com JARDIANCE e com o placebo, em combinação com metformina com ou sem sulfonilureia, em combinação com pioglitazona com ou sem metformina e em combinação com linagliptina mais metformina.

A frequência de pacientes com eventos hipoglicêmicos graves foi maior em pacientes tratados com JARDIANCE em comparação ao placebo, quando administrado em combinação com insulina com ou sem metformina e com ou sem sulfonilureia.

Tabela 22. Frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia confirmados por estudo (1245.19; 1245.20; 1245.23(*met*); 1245.23(*met*+*SU*); 1245.33, 1245.49; 1275.9(*lina*+*met*) e 1245.25 Conjunto Tratado¹).

Grupo de Tratamento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
n	229	224	223
Geral confirmado (%)	0,4%	0,4%	0,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina (1245.23 (<i>met</i>)) (24 semanas)			
n	206	217	214
Geral confirmado (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina + sulfonilureia (1245.23 (<i>met</i> + <i>SU</i>)) (24 semanas)			
n	225	224	217
Geral confirmado (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com pioglitazona com ou sem metformina (1245.19) (24 semanas)			

n	165	165	168
Geral confirmado (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com insulina basal (1245.33) (18 semanas² / 78 semanas)			
n	170	169	155
Geral confirmado (%)	20,6%/ 35,3%	19,5%/ 36,1%	28,4%/ 36,1%
Grave (%)	0%/ 0%	0%/ 0%	1,3%/ 1,3%
Em combinação com insulina em múltiplas doses com ou sem metformina (1245.49) (18 semanas² / 52 semanas)			
n	188	186	189
Geral confirmado (%)	37,2%/ 58,0%	39,8%/ 51,1%	41,3%/ 57,7%
Grave (%)	0,5%/ 1,6%	0,5%/ 1,6%	0,5%/ 0,5%
Em combinação com metformina e linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
n	n=110	n=112	n=110
Geral confirmado (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Grave (%)	0%	0%	0,9%
EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)			
n	2333	2345	2342
Geral confirmado (%)	27,9%	28%	27,6%
Grave (%)	1,5%	1,4%	1,3%

Confirmado: glicemia ≤ 70 mL/dL ou assistência necessária.

Grave: assistência necessária.

¹ Ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do fármaco no estudo

² A dose de insulina como medicação de base deveria ser estável durante as primeiras 18 semanas

³ Esta foi uma combinação em dose fixa de empagliflozina com linagliptina 5 mg com um tratamento de base com metformina (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”)

Dados Fonte: 1245.19 [U12-1516, Tabela 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabela 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tabelas 15.1.3.2.3: 3 e 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tabelas 15.3.2.3: 3 e 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tabelas 15.3.2.4: 3 e 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02 Tabela 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, tabela 15.3.1.4:4].

Infecção do trato urinário

A frequência global de eventos adversos de infecção do trato urinário foi semelhante nos pacientes tratados com JARDIANCE 25 mg e placebo (7,0% e 7,2%) e superior nos pacientes tratados com JARDIANCE 10 mg (8,8 %). Semelhante ao placebo, a infecção do trato urinário foi relatada com mais frequência para JARDIANCE em pacientes com histórico de infecções do trato urinário crônicas ou recorrentes. A intensidade de infecções do trato urinário foi semelhante à do placebo para relatos de intensidade leve, moderada e grave. Eventos de infecções do trato urinário foram relatados mais frequentemente para empagliflozina em comparação com placebo em pacientes do sexo feminino, mas não em pacientes do sexo masculino.

Monilíase vaginal, vulvovaginites, balanite e outras infecções genitais

Monilíase vaginal, vulvovaginites, balanite e outras infecções genitais foram relatadas mais frequentemente para JARDIANCE 10 mg (4,0%) e JARDIANCE 25 mg (3,9%) em comparação com placebo (1,0%) e foram mais frequentes para empagliflozina comparado ao placebo em pacientes do sexo feminino. A diferença de frequência foi menos pronunciada em pacientes do sexo masculino. As infecções do trato genital foram de intensidade leve ou moderada, e não houve eventos de intensidade grave.

Aumento da micção

Como esperado, devido ao seu mecanismo de ação, observou-se em frequências mais elevadas aumento da micção (tal como avaliado pela pesquisa de termo preferencial incluindo polaciúria, poliúria, noctúria) em pacientes tratados com JARDIANCE 10 mg (3,5%) e JARDIANCE 25 mg (3,3%) em comparação ao placebo (1,4%). O aumento da micção foi em sua maioria de intensidade leve ou moderada. A frequência de noctúria relatada foi comparável entre placebo e JARDIANCE (<1%).

Hipovolemia

A frequência global de hipovolemia (incluindo os termos predefinidos, queda da pressão arterial (ambulatorial), queda da pressão arterial sistólica, desidratação, hipotensão, hipovolemia, hipotensão ortostática e síncope) foi semelhante ao placebo (JARDIANCE 10 mg = 0,6 %, JARDIANCE 25 mg = 0,4% e placebo = 0,3%). O efeito da empagliflozina na

excreção urinária de glicose está associado à diurese osmótica, o que poderia afetar o estado de hidratação de pacientes com 75 anos de idade ou mais. Em pacientes com 75 anos ou mais de idade (agrupamento de todos os pacientes com diabetes, n = 13.402), a frequência de eventos de hipovolemia foi semelhante para JARDIANCE 10 mg (2,3%) em comparação com o placebo (2,1%), mas aumenta com JARDIANCE 25 mg (4,3%).

Aumento da creatinina sérica e taxa de filtração glomerular diminuída

A frequência global de pacientes com aumento da creatinina sérica e diminuição da taxa de filtração glomerular foi semelhante entre empagliflozina e placebo (aumento da creatinina sérica: empagliflozina 10 mg= 0,6%, empagliflozina 25 mg= 0,1%, placebo= 0,5%; taxa de filtração glomerular diminuída: empagliflozina 10 mg= 0,1 %, empagliflozina 25 mg= 0%, placebo= 0,3%).

Em estudos duplo-cegos, controlados por placebo e de duração de 76 semanas, foram observados aumentos transitórios iniciais da creatinina (alteração média em relação ao basal após 12 semanas: empagliflozina 10 mg= 0,02 mg/dL, empagliflozina 25 mg= 0,01 mg/dL) e diminuição transitória inicial nas taxas de filtração glomerular estimada (alteração média em relação ao basal após 12 semanas: empagliflozina 10 mg= -1,34 mL/min/1,73m², empagliflozina 25 mg= -1,37 mL/min/1,73m²). Estas alterações foram geralmente reversíveis durante o tratamento contínuo ou após a descontinuação do medicamento (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”, figura 6: TFGe ao longo do tempo, do estudo EMPA-REG OUTCOME®).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Durante os estudos clínicos controlados em indivíduos sadios, doses únicas de até 800 mg de empagliflozina, foram bem toleradas.

Tratamento

Na eventualidade de uma superdose, deve-se iniciar tratamento de suporte apropriado ao estado clínico do paciente. Não há estudos sobre a remoção de empagliflozina por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0367.0172

Farm. Resp.: Ana Carolina Scandura Cardillo – CRF/SP nº 22440

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapeverica da Serra - SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein, Alemanha

ou

Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V.

Cidade do México, México

Venda sob prescrição médica

17-5585326/19-5680881

C22-01

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/01/2015	0011793/15-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01//2015	0011793/15-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula, juntamente com atualização do item abaixo: - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
10/02/2015	0128483/15-5	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	0128483/15-5	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	10/02/2015	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

20/05/2015	0443931/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2015	0443931/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	20/05/2015	- COMPOSIÇÃO - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
13/08/2015	0719766/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2015	0719766/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2015	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
30/11/2015	1037872/15-3	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2015	1037872/15-3	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2015	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

11/02/2016	1258309/16-0	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2016	1258309/16-0	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2016	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
02/06/2016	1860234/16-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2016	1860234/16-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2016	- REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
15/09/2016	2289207/16-9	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2016	2289207/16-9	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2016	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

22/05/2017	0961781/17-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2017	0961781/17-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2017	- REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
24/11/2017	2231754/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2017	2231754/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2017	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
04/07/2018	0531327/18-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2018	0531327/18-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2018	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - SUPERDOSE	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

17/10/2018	1006316/18-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2018	1006316/18-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2018	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
21/01/2019	0058315/19-4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2015	1033756/15-3	1449 Medicamento Novo - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova No País	24/12/2018	- INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS - Alteração da responsabilidade técnica	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
16/12/2019	3474337/19-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2019	3474337/19-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

20/04/2021	1512913/21-6	10451- MEDICAMENTO NOVO -	20/04/2021	1512913/21-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2020	1382467/20-8	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	30/04/2020	DIZERES LEGAIS: Local de fabricação		- 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
02/09/2021	3463497/21-2	10451 – MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2021	3463497/21-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO -Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
21/09/2021	3734589/21-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/12/2020	4260249/20-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	13/09/2021	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
03/06/2022	---	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2021	4672020/21-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	23/05/2022	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30