

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Agosto/2022

Empagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e classe funcional NYHA II.

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.....	24
Tabela 2 - Características dos participantes incluídos no estudo de Packer e colaboradores (2020).....	29
Tabela 3 - Bases de dados consultadas e estratégias de busca utilizadas pela Secretaria Executiva da Conitec. ..	55

QUADRO

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	13
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	14
Quadro 3 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	27
Quadro 4 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	44
Quadro 5 - Impacto orçamentário projetado para a incorporação de empagliflozina no SUS para o período de 2022 a 2026.	49
Quadro 6 - Impacto orçamentário incremental para a incorporação de empagliflozina no SUS no período de 2022 a 2026.	50
Quadro 7 - Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com IC com fração de ejeção reduzida.	52

FIGURA

Figura 1 - Classificação da insuficiência cardíaca de acordo com os sintomas.	10
Figura 2 - Algoritmo de tratamento da IC com Fer no SUS ⁽¹⁾	11
Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: processo MS 25000.033282/2022-76.	25
Figura 4 – Sumário do risco de viés dos estudos incluídos.....	38
Figura 5 - Estrutura do modelo apresentado pelo demandante.....	39
Figura 6 - Diferenças entre um modelo de partição de sobrevida (abaixo) e o modelo apresentado pelo demandante.....	40
Figura 7 - Curvas não paramétricas (Kaplan-Meier em preto) e paramétricas (cores) de mortalidade por todas as causas e critérios de Akaike (AIC) e bayesiano (BIC).	41
Figura 8 - Probabilidades de transição entre os estados de saúde segmentadas por tempo de tratamento.	42
Figura 9 - Dados utilizados no modelo.	42
Figura 10 - Custos com medicamentos para tratamento de insuficiência cardíaca.....	43
Figura 11 - Custos com a evolução da doença renal.	43
Figura 12 - Relação de custo efetividade incremental para anos de vida ajustados pela qualidade.	45
Figura 13 - Razão de custo-efetividade incremental para anos de vida ajustados pela qualidade sem o custo de aquisição de sacubitril/valsartana.	46
Figura 14 - Projeção do quantitativo de pacientes elegíveis para receber tratamento com empagliflozina.	47
Figura 15 - Custos dos medicamentos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca.....	48
Figura 16 - Taxas de adoção da empagliflozina no SUS ao longo de cinco anos. Acima cenário sem a incorporação e abaixo com a incorporação.....	48
Figura 17 - Impacto orçamentário incremental para incorporação de empagliflozina no período de 2022 a 2026.	49
Figura 18 - Estratégia de busca utilizada pelo demandante.....	55
Figura 19 - Risco de viés para o desfecho mortalidade por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC. Estudo de Packer <i>et al.</i> , 2020.	68

Figura 20 - Risco de viés para o desfecho hospitalizações por insuficiência cardíaca adjudicadas. Estudo de Packer <i>et al.</i> , 2020	68
Figura 21 - Risco de viés para o desfecho hospitalizações por causas cardiovasculares. Estudo de Packer <i>et al.</i> , 2021	69
Figura 22 - Risco de viés para o desfecho hospitalizações por qualquer causa. Estudo de Packer <i>et al.</i> , 2021.....	69
Figura 23 - Risco de viés para o desfecho mortalidade por causas cardiovasculares. Estudo de Packer <i>et al.</i> , 2020	70
Figura 24 - Risco de viés para o desfecho mortalidade por todas as causas. Estudo de Packer <i>et al.</i> , 2020	70
Figura 25 - Risco de viés para o desfecho eventos adversos sérios. Estudo de Packer <i>et al.</i> , 2020.....	71

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO	10
	4.1 A doença	10
	4.2 Tratamento recomendado	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
	5.1 Preço proposto para incorporação	14
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	24
	6.2 Evidência Clínica	28
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	28
	Desfecho 1 –Hospitalização	28
	Desfecho 2 – Mortalidade por causas cardiovasculares	30
	Desfecho 3 – Mortalidade por todas as causas	30
	Desfecho 4 – Taxa de filtração glomerular estimada	31
	Desfecho 5 – Níveis de peptídeo natriurético cerebral	31
	Desfecho 6 – Nível de atividade diária	32
	Desfecho 7 – Qualidade de vida relacionada à saúde e sintomas de IC	32
	Desfecho 8 – Aspectos hemodinâmicos	34
	Desfecho 9 – Remodelamento miocárdico, capacidade funcional e eficiência ventilatória	35
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	37
	Desfecho 1 - Segurança	37
	6.3 Certeza geral das evidências	37
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	38
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	39
	7.1 Avaliação econômica	39
	7.2 Impacto orçamentário	47
8.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	51
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	51
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	52
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	52
13.	REFERÊNCIAS	52
14.	ANEXOS	55
	ANEXO 1 – BASES DE DADOS CONSULTADAS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	55
	ANEXO 2 – DESCRIÇÃO DETALHADA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO PARECER	57
	ANEXO 3 – RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS PARA CADA DESFECHO (RoB 2)	68
	ANEXO 4 – QUALIDADE DA EVIDÊNCIA - GRADE	72

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 16/03/2022 pela empresa Boehringer Ingelheim do Brasil® sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de empagliflozina para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Empagliflozina (Jardiance®).

Indicação: Tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II.

Demandante: Boehringer Ingelheim do Brasil®

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é a via final de muitas doenças que afetam o coração, o que explica a sua crescente prevalência. A atenção aos pacientes com IC é um desafio pelo caráter progressivo da doença, pela limitação da qualidade de vida e alta mortalidade. No período de 2004 a 2014, foram registradas 301.136 mortes decorrentes de IC em hospitais públicos brasileiros. A IC é a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no País. O objetivo do tratamento medicamentoso é a melhora clínica, o aumento da capacidade funcional e a redução de comorbidades, podendo ser utilizados de forma combinada quando apropriado. O tratamento é realizado com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II), antagonistas da aldosterona, diuréticos (de alça ou tiazídicos), hidralazina e nitrato e sacubitril valsartana sódica hidratada. Pleiteia-se a utilização de empagliflozina em associação a IECA ou ARAII ou ainda a sacubitril valsartana em adultos com IC crônica, fração de ejeção reduzida e sintomáticos apesar do uso otimizado de tratamento medicamentoso para IC.

Pergunta: “A empagliflozina é eficaz e segura em pacientes com ICFer e comorbidades?”

Evidências clínicas: A utilização de empagliflozina 10 mg associada à terapia para IC uma vez ao dia por mediana de tempo de 16 meses reduziu o risco de hospitalizações por insuficiência cardíaca em média por 31% (HR 0,69 (IC 95% 0,59 a 0,81)) e também de uma primeira e do total de hospitalizações por IC que requerem cuidados intensivos (HR 0,65 IC 95% 0,50 a 0,85; P=0,002 e HR 0,67 IC 95% 0,50 a 0,90; P=0,008). Nessa população diminuíram também os riscos de uma primeira utilização e da utilização total de serviços de urgência/emergência por piora da insuficiência da insuficiência cardíaca (HR 0,66 IC 95% 0,53 a 0,83; p=0,0004 e HR 0,63 IC 95% 0,49 a 0,831; p=0,0004, respectivamente). Além disso, o tratamento com empagliflozina em relação ao placebo diminuiu os riscos de internações por causas cardiovasculares e por qualquer causa, em média por 22% e 15%, respectivamente (HR 0,78 IC 95% 0,67 a 0,91; p<0,0001 e HR 0,85 IC 95% 0,75 a 0,95; p=0,007, respectivamente). Não se observou redução do risco de morte por causas cardiovasculares (HR 0,92 (IC 95% 0,75 a 1,12)) ou por todas as causas (HR 0,92 IC 95% 0,77 a 1,10). Em estudos de curto prazo não se observaram diferenças em relação ao remodelamento cardíaco ou na capacidade de realizar exercícios.

Avaliação econômica: Foi apresentado estudo de custo-efetividade na perspectiva do SUS com horizonte temporal de 30 anos com um modelo de partição de sobrevivida. Os desfechos avaliados foram anos de vida ajustados pela qualidade e hospitalizações evitadas. Considerou-se que a empagliflozina substituiria o medicamento sacubitril/valsartana, o que constitui um erro do ponto de vista de racionalidade terapêutica. Em reavaliação da proposta do demandante, subtraindo-se os custos do tratamento com sacubitril/valsartana, que deve ser associado a empagliflozina, obteve-se razão de custo-efetividade incremental para anos de vida ajustados pela qualidade de R\$ 39.428,79.

Análise de impacto orçamentário: Apresentou-se uma análise na perspectiva do SUS e tempo de projeção de cinco anos. O número de pacientes elegíveis em cinco anos (2022 a 2026), estimados pelo método epidemiológico, foi de 171.959; 173.469; 174.592; 175.671; 176.704, respectivamente. O demandante considerou que empagliflozina seria substituto de sacubitril/valsartana, o que constituiu um erro do ponto de vista de racional terapêutico e dessa forma recalculou-se o impacto orçamentário para esse período. Considerando o custo anual de tratamento com empagliflozina de R\$ 1.512,00, o impacto orçamentário recalculado para a incorporação desse medicamento no período de 2022 a 2026 foi de R\$ 26.000.200,80; R\$ 39.342.769,20; R\$ 52.796.620,80; R\$ 66.403.638,00; R\$ 80.152.934,40, respectivamente. Considerando a incorporação de dapagliflozina, a adoção de empagliflozina pelo SUS constituiria um impacto orçamentário incremental de R\$ 12.257.237,52; R\$ 18.547.305,48; R\$ 24.889.835,52; R\$ 31.304.572,20; R\$ 37.786.383,36, no período de 2022 a 2026.

Experiências internacionais: *NICE - The National Institute for Health and Care Excellence* - recomendou a incorporação de empagliflozina como uma opção de tratamento de insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida sintomática em adultos somente em associação à tratamento padrão otimizado, que consiste em inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonista do receptor de angiotensina (ARA), com um betabloqueador e, se tolerado, antagonista do receptor de mineralocorticoide (ARM) ou sacubitril/valsartana com um betabloqueador e, se tolerado, antagonista do receptor de mineralocorticoide (ARM). *CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – em revisão. *PBS - The Pharmaceutical Benefits Scheme* (Austrália) – em análise. *HAS - Haute Autorité de Santé* (França) - Parecer favorável ao reembolso apenas como tratamento de resgate em associação ao tratamento padrão otimizado em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 40%) que permanecem sintomáticos (classe II a IV da NYHA) apesar desse tratamento. O Comitê considera que a otimização do tratamento prévio à prescrição de empagliflozina implica ter utilizado os medicamentos de acordo com a estratégia preconizada e na dose máxima tolerada, incluindo a associação sacubitril/valsartana como possível substituto de um inibidor da ECA ou ARA II, se sua combinação for compatível com o perfil clínico do paciente.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ em julho de 2022. Detectaram-se quatro tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos com IC com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 40%), NYHA II. O vericiguat é um estimulador de gualinato ciclase, mecanismo de ação distinto em relação aos medicamentos disponíveis para o tratamento de IC no SUS. O omecamtiv mecarbil é um ativador de miosina cardíaca. Nerucardin (rhNRG-1) é um ligante de neuregulina 1 recombinante que está em desenvolvimento clínico para pessoas com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Os efeitos da semaglutida – um agonista do receptor do peptídeo símile ao glucagon 1 humano (GLP-1) – nos sintomas da insuficiência cardíaca serão avaliados no estudo NCT04788511.

Considerações finais: A IC é a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no País. Nesse contexto, a diminuição da frequência de hospitalizações em pacientes com IC crônica e sintomáticos apesar de tratamento otimizado é uma vantagem. Dessa forma a adição de empagliflozina ao tratamento desses pacientes é segura e benéfica. O custo do

tratamento, entretanto, é alto e, caso seja incorporada no valor proposto pelo demandante, causaria um incremento de custo ao SUS em relação à utilização de dapagliflozina, incorporada para a mesma indicação.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública de número 21/2022, no período de 12/05/2022 a 22/05/2022, quatro pessoas se inscreveram, mas não deram seguimento ao processo preparatório.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 111ª Reunião Ordinária, no dia 03 de agosto de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de empagliflozina para o tratamento de adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II no SUS. Os membros da Conitec consideraram que o preço da tecnologia proposto pelo demandante causaria um impacto orçamentário substancial em relação a medicamento da mesma classe terapêutica utilizado para a mesma indicação e já incorporado ao SUS.

4. INTRODUÇÃO

4.1 A doença

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final de muitas doenças que afetam o coração, o que explica a sua crescente prevalência. A atenção aos pacientes com IC é um desafio pelo caráter progressivo da doença, pela limitação da qualidade de vida e alta mortalidade. Recentemente, o número de pessoas vivendo com IC no mundo foi estimado em 23 milhões. Uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolver a síndrome ao longo da vida. No período de 2004 a 2014, foram registradas 301.136 mortes decorrentes de IC em hospitais públicos brasileiros. A IC é a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no País⁽¹⁾.

A IC resulta em alterações hemodinâmicas como redução do débito cardíaco e elevação da pressão arterial pulmonar e venosa sistêmica. A suspeita diagnóstica é baseada principalmente em dados de anamnese e exame físico; os principais sinais e sintomas incluem dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores e fadiga. Alterações eletrocardiográficas e na radiografia de tórax são comuns. De acordo com a apresentação clínica, exames complementares como dosagem sérica de peptídeos natriuréticos de tipo B e ecocardiografia transtorácica são bastante úteis na definição diagnóstica⁽¹⁾.

Os pontos de corte sugeridos são 35 pg/mL para o BNP e 125 pg/mL para o NT- proBNP; entretanto, maior será a probabilidade de IC quanto maior forem os níveis séricos desses peptídeos. Avaliar a concentração plasmática dos peptídeos natriuréticos é útil como método de apoio ao diagnóstico, sendo a conduta inicial em indivíduos com suspeita de IC com probabilidades clínicas baixa e moderada. Os níveis séricos de BNP e NT-proBNP podem estar elevados em outras situações patológicas, sendo necessária a confirmação diagnóstica por ecocardiografia no caso de resultados positivos. O uso de BNP e NT-proBNP é preconizado nestas Diretrizes Brasileiras para fins diagnósticos em pacientes com baixa ou moderada probabilidade clínica de IC. Não se preconiza o seu uso em pacientes com diagnóstico de IC já estabelecido, com o intuito de estratificação prognóstica e direcionamento terapêutico em pacientes⁽¹⁾.

Os pacientes com IC são classificados de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), a qual gradua a doença em 4 níveis (**Figura 1**).

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

Figura 1 - Classificação da insuficiência cardíaca de acordo com os sintomas.

Apesar de a classificação funcional da NYHA possuir certo grau de subjetividade em sua avaliação, uma vez que se baseia em atividades cotidianas que são variáveis entre os indivíduos, é de fácil aplicação e possui alta relevância clínica. Essa classificação auxilia na definição terapêutica e na avaliação da resposta ao tratamento, contribuindo para otimizar o atendimento clínico⁽¹⁾.

A necessidade de um modelo de acompanhamento longitudinal e multidisciplinar coloca a atenção primária à saúde (APS) - no Sistema Único de Saúde (SUS) originalmente conhecida como Atenção Básica (AB) - como agente central do atendimento de pacientes com IC⁽¹⁾.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da IC pode ser complexo e envolve ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, com a adoção de condutas medicamentosas e não medicamentosas. O objetivo do tratamento medicamentoso é a melhora clínica, o aumento da capacidade funcional e a redução de comorbidades, podendo ser utilizados de forma combinada quando apropriado. A **Figura 2** esquematiza o tratamento medicamentoso dos pacientes com IC⁽¹⁾.

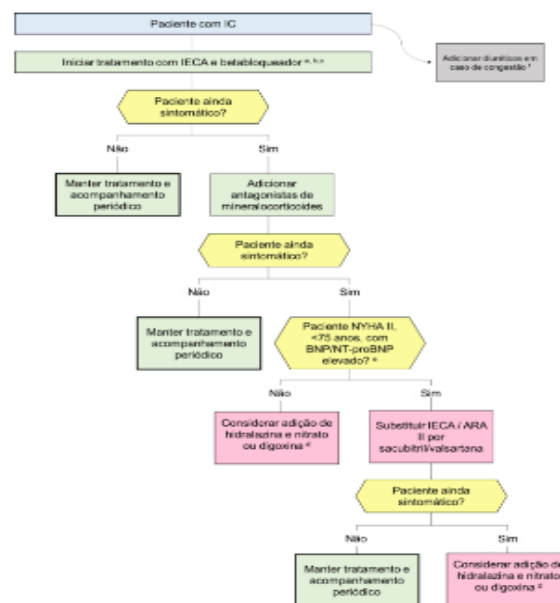


Figura 2 - Algoritmo de tratamento da IC com Fer no SUS⁽¹⁾.

O tratamento é realizado com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II), antagonistas da aldosterona, diuréticos (de alça ou tiazídicos), hidralazina e nitrato e sacubitril valsartana sódica hidratada⁽¹⁾.

Os IECA são indicados para tratamento de pacientes com IC, excluídos casos de intolerância, contraindicação e em gestantes (por risco de malformações fetais). Sugere-se iniciar o tratamento com IECA em doses baixas, que devem

ser aumentadas gradualmente até as maiores doses toleradas dentro do alvo terapêutico. Qualquer medicamento da classe IECA pode ser usado para o tratamento da IC, sendo o enalapril e o captopril os medicamentos com maior experiência de uso⁽¹⁾.

Betabloqueadores são indicados para pacientes com IC e podem ser iniciados em associação a IECA. Os betabloqueadores são o succinato de metoprolol, bisoprolol e carvedilol, sem evidência de superioridade entre eles. O tratamento deve ser iniciado em pacientes compensados (não congestos), em dose baixa e gradualmente aumentada até as maiores doses toleradas ou a dose-alvo. Os pacientes devem ser orientados sobre possível piora funcional discreta nas fases iniciais do tratamento⁽¹⁾.

ARA II devem ser utilizados em caso de pacientes com IC e com intolerância ou contraindicação aos IECA, em especial aqueles que desenvolvem tosse com o uso de IECA. Assim como no uso de IECA, a avaliação clínica e a monitorização periódica da função renal e de eletrólitos são indicadas nesses pacientes. É importante salientar que pacientes intolerantes a IECA devido à hipercalemia e perda de função renal não são candidatos ao uso de ARA II. Não se recomenda associar ARA II e IECA em pacientes com IC devido ao maior risco de piora de função renal⁽¹⁾.

Antagonistas da aldosterona são indicados para pacientes com insuficiência cardíaca com fração reduzida e que permanecem sintomáticos (classe IIIV da NYHA) apesar de tratamento com IECA/ARA II e betabloqueador nas maiores doses toleradas. Devem ser utilizados com cautela em pacientes com perda da função renal e níveis de potássio sérico > 5,0 mmol/L, especialmente pelo risco de hipercalemia. Após o início do tratamento, é importante a dosagem periódica de potássio sérico (por exemplo, após 1ª semana, 1º mês de tratamento e, depois, a cada 1-4 meses), assim como quando houver aumento da dose. Associações com medicamentos como IECA, ARA II e diuréticos tiazídicos podem favorecer o surgimento de hipercalemia, sendo necessárias dosagens periódicas de potássio sérico em caso de mudanças posológicas maiores. No Brasil, o único antagonista da aldosterona disponível é a espironolactona⁽¹⁾.

Sacubitril valsartana sódica hidratada consiste na associação de um fármaco inibidor da neprilisina (sacubitril), inibindo a degradação de substâncias vasodilatadoras, com um antagonista do receptor da angiotensina II (valsartana). O uso de sacubitril valsartana sódica hidratada foi associado à redução de mortalidade e hospitalização em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e níveis elevados de BNP / NT-proBNP, havendo maior certeza desse benefício em pacientes classe funcional NYHA II com até 75 anos de idade. Assim, preconiza-se a substituição de IECA ou ARA II por sacubitril valsartana sódica hidratada em pacientes com IC que satisfaçam as seguintes condições: • Idade inferior a 75 anos • Classe funcional NYHA II • Fração de ejeção reduzida ($\leq 35\%$) • BNP > 150 pg/mL ou NT-ProBNP > 600 pg/mL • Em tratamento otimizado (uso de doses máximas toleradas dos medicamentos preconizados - IECA ou ARA II, betabloqueadores, espironolactona e doses adequadas de diuréticos em caso de congestão). • Sintomáticos (sintomas como dispneia aos esforços, sinais de congestão, piora clínica com internações recentes)⁽¹⁾.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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 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⁽²⁾.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Empagliflozina
Nome comercial	Jardiance®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.
Detentor do registro	Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA.®
Fabricante	Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA.®
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para pacientes adultos com insuficiência cardíaca (Associação de cardiologia de Nova Iorque - NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida (ICFEr), com ou sem diabetes mellitus tipo 2 para: - Reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca; - Retardar a perda da função renal.
Indicação proposta	Tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II.
Posologia e Forma de Administração	O comprimido de empagliflozina deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimentos. A dose recomendada é de 10 mg uma vez ao dia.
Patente	PI0508830-5 válida até 11/03/2025

Fontes: Bula do medicamento e processo MS 25000.033282/2022-76.

Contraindicações: Esse medicamento é contraindicado a 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. **Cuidados e Precauções:** 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 empaglifozina, 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. **2. Fascíte necrosante do períneo (Gangrena de Fournier):** Foram relatados casos de fascíte 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 empaglifozina. Casos graves incluíram hospitalização, cirurgias múltiplas e óbito. **3. Pacientes com comprometimento renal** Diabetes mellitus tipo 2: não é recomendado para uso em pacientes com taxa de filtração glomerular < 20 mL/min/1,73 m²; Insuficiência cardíaca: não é recomendado para uso em pacientes com taxa de filtração glomerular < 20 mL/min/1,73 m². **4. Monitoramento da função renal:** Recomenda-se a avaliação da função renal antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento, ou seja, pelo menos anualmente. **5. 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 empaglifozina 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.

Reações adversas comuns (≥ 1/100 e < 1/10): Monilíase vulvovaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais; infecções do trato urinário (incluindo pielonefrite e urosepse); prurido; reações alérgicas de pele (ex. rash, urticária); micção aumentada; sede. **Reações adversas muito comuns (≥ 1/10):** Hipoglicemia (quando utilizado com sulfonilureia ou insulina).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço proposto pelo demandante ¹	Preço Fábrica (PF) 18% ²	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ³	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ⁴ em 16/05/2022
Caixa com 30 comprimidos de 10 mg	R\$ 134,55	R\$ 217,35	R\$ 170,55	R\$4,20 por comprimido de 10 mg. Caixa com 30 comprimidos: R\$ 126,00

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos – Preço Fábrica (PF) 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista atualizada em 06/05/2022. Medicamento não sujeito a CAP; sem isenção de ICMS e sem direito a crédito presumido (lista negativa PIS/COFINS);

³ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista atualizada em 06/05/2022. Medicamento não sujeito a CAP; sem isenção de ICMS e sem direito a crédito presumido (lista negativa PIS/COFINS);

⁴ Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Boehringer Ingelheim do Brasil® sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de empagliflozina para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Com o objetivo de elaborar uma pergunta de pesquisa para orientar a busca de evidências na literatura médica, o demandante utilizou a estratégia PICO cuja estruturação apresenta-se na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com ICFEr classe funcional NYHA II
Intervenção (tecnologia)	Empagliflozina
Comparador	Medicamentos disponíveis no SUS*
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, efetividade e segurança do medicamento em pacientes com ICFEr (com comorbidades e sintomas típicos da doença)
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado e controlado; estudos observacionais, se necessário.

Legenda: * ICFEr: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ARNi: receptor da angiotensina – inibidor da neprilisina. *os pacientes podem receber tratamentos adequados que incluem diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina associados ou não a neprilisina, betabloqueadores, e antagonistas dos receptores mineralocorticoides.

Pergunta: “A empagliflozina é eficaz e segura em pacientes com ICFEr e comorbidades?”

O demandante apresentou as evidências científicas em forma de revisão sistemática. Em relação à incorporação dos elementos da estratégia PICO e dos critérios de inclusão e exclusão à pergunta de pesquisa, não fica clara a delimitação dos comparadores. Embora citadas as classes terapêuticas às quais pertencem, não foram especificados. A concentração e posologia de empagliflozina também não foram especificadas. Em relação ao tipo de estudo, a determinação de que estudos observacionais serão incluídos se necessário, ou caso demonstrem o desfecho de interesse, deixa margem para a discricionariedade do avaliador, possivelmente incluindo um viés de seleção. Sobre a pergunta de pesquisa seria mais adequado ter incluído a população da forma como foi definida no elemento da estratégia PICO, ou seja, pacientes com ICFEr **classe funcional NYHA II**.

O demandante realizou buscas em cinco bases de dados da literatura médica com data de corte em 16/04/2021, sem restrição de ano de publicação. Foram selecionadas publicações completas em inglês, português ou espanhol. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: MEDLINE (*United States National Library of Medicine*); LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde); CENTRAL: Registro Central Cochrane de Ensaio Controlado; *Virtual Health Library* - Bireme - BVS e SciELO (*Scientific Electronic Library*

Online). Vale ressaltar que as bases LILACS, SciELO e *Virtual Health Library* têm uma grande interseção de documentos indexados.

O demandante apresentou uma estratégia de busca para a base MEDLINE (**ANEXO 1**) formulada pela utilização combinada de descritores do tesouro MeSH e vocábulos livres. As estratégias de busca para as outras bases não foram apresentadas.

Como brevemente discutido, o demandante apresentou os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção dos estudos. Os critérios de inclusão apresentados foram os seguintes: • estudos clínicos randomizados e controlados; estudos observacionais, caso demonstrem o desfecho de interesse; • revisões sistemáticas com metanálises; • estudos em que a amostra (população de pacientes) foi de portadora de ICFEr com comorbidades e sintomas típicos, como por exemplo, doença renal crônica, remodelamento ventricular, derrame pleural, cansaço, etc.; • estudos que incluíssem pacientes com ICFEr e classe funcional NYHA II; • populações de todas as faixas etárias; • estudos que avaliaram a eficácia, efetividade e segurança da empagliflozina; • publicações completas em inglês, português e espanhol; • todos os estudos referentes ao assunto desde a primeira publicação até o dia 16 de abril de 2021. Os critérios de exclusão apresentados foram os seguintes: • estudos com empagliflozina em pacientes apenas com diabetes mellitus e outras doenças não relacionadas a ICFEr; • estudos que demonstraram desfechos não relacionados à empagliflozina; • revisões da literatura, estudos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, resumos de congressos e/ou conferências.

Relata-se, de forma detalhada, o processo de seleção de artigos, realizado em pares, de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos. A seleção foi conduzida por meio do *software* Rayyan[®]. O processo de seleção foi apresentado também na forma de fluxograma (PRISMA) (**Figura 3**). As discrepâncias foram resolvidas por consenso.

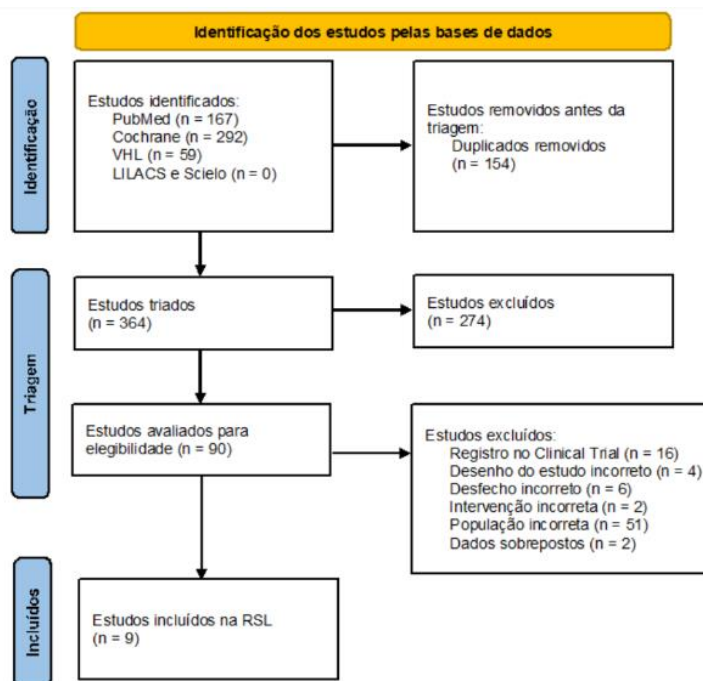


Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante. **Fonte:** processo MS 25000.033282/2022-76.

O demandante não relata se a extração de dados dos estudos foi conduzida de forma pareada. Os dados extraídos foram apresentados na forma de tabelas. As justificativas para a exclusão de estudos após leitura completa foram apresentadas, mas não foi apresentada a relação dos estudos excluídos.

A avaliação do risco de viés dos estudos controlados randomizados foi realizada pela utilização das ferramentas *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0)⁽³⁾. A qualidade da evidência foi avaliada por meio do sistema GRADE⁽⁴⁾. Não se descreve a forma de avaliação do risco de viés de estudos observacionais e revisões sistemáticas.

Como resultado das buscas do demandante foram recuperados 364 documentos dos quais 90 foram selecionados para leitura na íntegra. Após leitura completa foram excluídos 81 estudos, restando 9 para inclusão no relatório.

Foram incluídos: cinco estudos clínicos controlados randomizados, duplo-cegos, de fase 3⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾ e quatro análises *post hoc* de um dos estudos clínicos controlados randomizados⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

A Secretaria Executiva da Conitec conduziu uma busca estruturada complementar utilizando os mesmos critérios empregados pelo demandante, quais sejam, questão de pesquisa, componentes da estratégia PICO e critérios de inclusão e exclusão, sem limites para período de publicação. Foram selecionados somente estudos publicados em inglês, espanhol e português. As buscas foram realizadas em 17/05/2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). As estratégias de busca para cada base consultada foram elaboradas pela combinação de descritores provenientes de tesouros específicos para cada base e de termos livres extraídos da literatura médica e revisões sistemáticas sobre o tema (**ANEXO 1**).

O processo de seleção dos estudos recuperados desenvolveu-se de acordo com as seguintes etapas: identificação e exclusão de duplicatas; primeira seleção dos estudos remanescentes de acordo com critérios de inclusão e exclusão, por leitura de título e resumo, e segunda seleção por leitura completa.

Os estudos elegíveis após a segunda seleção de acordo com a estratégia PICO e com os critérios de elegibilidade foram apresentados segundo as suas características em quadro (**ANEXO 2**) contendo a identificação do estudo; identificação das principais características de base da população incluída; identificação detalhada das tecnologias avaliadas no estudo; aspectos metodológicos e apresentação dos desfechos avaliados e da magnitude dos efeitos das intervenções. A avaliação do risco de viés dos estudos clínicos foi realizada por meio da ferramenta para estudos controlados randomizado RoB 2 (RoB 2: *a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*)⁽³⁾ e da revisão sistemática pela ferramenta AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*)⁽¹⁴⁾. A qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio da ferramenta GRADE⁽⁴⁾.

Em relação ao resultado das buscas realizadas pela Secretaria Executiva da Conitec, foram recuperados 2.724 documentos dos quais 1.055 eram duplicatas. Foram selecionados para triagem pela leitura do título e resumo 1.669

documentos, dos quais 1.644 foram eliminados, restando 25 para etapa final de leitura completa. Após leitura completa eliminaram-se 16 estudos. Dessa forma incluíram-se 9 estudos para análise no parecer.

Foram incluídas pela Secretaria Executiva da Conitec 8 publicações provenientes^{(5,8)(7)(6,9)(15)(16)(17)} de seis estudos clínicos controlados randomizados e uma revisão sistemática⁽¹⁸⁾.

Em continuidade a esta etapa, os estudos selecionados pelo demandante foram avaliados segundo os componentes da pergunta PICO e os critérios de inclusão e exclusão apresentados pelo demandante (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Packer <i>et al.</i> , 2020 (NCT03057977) ⁽⁵⁾	X	
Butler <i>et al.</i> , 2021 (NCT03057977) ⁽¹⁰⁾		X – análise secundária/análise de subgrupo/ <i>post-hoc</i>
Damman <i>et al.</i> , 2020 (NCT03200860) ⁽⁶⁾	X	
Jensen <i>et al.</i> , 2020 (NCT03198585) ⁽⁷⁾	X	
Packer <i>et al.</i> , 2021 (NCT03057977) ⁽¹¹⁾		X – análise secundária/análise de subgrupo/ <i>post-hoc</i>
Packer <i>et al.</i> , 2021-B (NCT03057977) ⁽⁸⁾	X	
Santos-Gallego <i>et al.</i> , 2021 (NCT03485222) ⁽⁹⁾	X	
Zannad <i>et al.</i> , 2021 (NCT03057977) ⁽¹²⁾		X – análise secundária/análise de subgrupo/ <i>post-hoc</i>
Anker <i>et al.</i> , 2021 (NCT03057977) ⁽¹³⁾		X – análise secundária/análise de subgrupo/ <i>post-hoc</i>

Após análise dos estudos incluídos pelo demandante, identificou-se que quatro deles, por se tratar de análises *post hoc* ou de subgrupos ou análises secundárias de dados do estudo original, não atendiam ao que fora especificado na pergunta PICO pelo demandante. O estudo de Packer *et al.*, 2021-B (NCT03057977)⁽⁸⁾ não se trata de análise secundária ou *post hoc* porque os eventos de interesse foram coletados prospectivamente e a sua inclusão na análise de desfechos foi pré-especificada antes da quebra do cegamento do estudo.

Paralelamente, a Secretaria Executiva da Conitec incluiu neste parecer, além dos cinco estudos propostos pelo demandante, mais três publicações e uma revisão sistemática (9 estudos). Esses estudos estão descritos em detalhes no **ANEXO 2** e os principais resultados sistematizados por desfechos descritos a seguir.

Quando possível foram realizadas metanálise dos estudos utilizando-se um modelo de efeitos aleatórios. As estimativas pontuais de cada estudo foram agrupadas pelo método genérico de variância inversa de Der Simonian e Laird. A heterogeneidade das estimativas do efeito de tamanho da amostra ao longo destes estudos foi quantificada pela estatística I^2 . Todas as análises de dados foram realizadas no *software Review Manager* 5.4.1.

6.2 Evidência Clínica

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Em população com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção reduzida em alto risco de desenvolver eventos adversos e em tratamento otimizado com IECA ou BRA ou sacubitril/valsartana, a utilização de empagliflozina 10 mg associada à terapia padrão uma vez ao dia por mediana de tempo de 16 meses reduziu o risco de hospitalizações por insuficiência cardíaca em média por 31% e de hospitalizações que requerem cuidados intensivos. Nessa população diminuíram também a utilização de serviços de urgência e emergência. Além disso, o tratamento com empagliflozina em relação ao placebo diminuiu os riscos de internações por causas cardiovasculares e por qualquer causa, em média por 22% e 15%, respectivamente.

Desfecho 1 –Hospitalização

Avaliou-se nos estudos de Packer e colaboradores (2020, 2021)^(5,8) o efeito da adição de empagliflozina 10 mg uma vez ao dia ao tratamento padrão para insuficiência cardíaca na incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca, por causas cardiovasculares e por qualquer causa. A maioria desses desfechos foram avaliados como desfechos compostos.

No estudo foram incluídos adultos de ambos os sexos, com média de idade de 65 anos, diagnosticados com **insuficiência cardíaca crônica** e fração de ejeção reduzida, sintomáticos, classes NYHA II (75%) e III (24%). **O estudo foi delineado para incluir indivíduos com alto risco de desenvolver eventos adversos sérios devido à insuficiência cardíaca.** Para tanto, limitou-se o número de participantes com fração de ejeção maior que 30% pela exigência de histórico de pelo menos uma internação nos últimos 12 meses anteriores ao início do estudo ou de apresentação de níveis elevados de pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético tipo-B (NT-proBNP) (≥ 1000 pg/mL ou ≥ 2500 pg/mL em indivíduos com frações de ejeção de 31 a 35% ou de 36 a 50%, respectivamente; e ≥ 600 pg/mL para aqueles com FE $\leq 30\%$). Cerca de metade dos participantes foram diagnosticados com diabetes tipo 2. Foram excluídos aqueles com função renal comprometida, eGFR < 20 mL/min/1,73 m² ou com indicação de diálise. As principais características dos participantes incluídos do estudo estão descritas na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Características dos participantes incluídos no estudo de Packer e colaboradores (2020).

Característica	Grupo intervenção (empagliflozina 10 mg, 1x ao dia + tratamento padrão) (n=1863)	Grupo controle (tratamento padrão) (n=1867)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%) (média ±DP)	27,7 ±6,0	27,2 ±6,1
Fração de ejeção – número (%) com FE<30%	1337 (71,8)	1392 (74,6)
NT-proBNP (mediana – AIQ) (pg/mL)	1887 (1077–3429)	1926 (1153–3525)
NT-proBNP - número (%) ≥1000 pg/mL	1463 (78,6)	1488 (79,7)
Histórico de hospitalização por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses (número (%))	577 (31,0)	574 (30,7)

Fonte: Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnée J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikvarski P, Sattar N, Senzi M, Sionde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wannan C, Zahrad F, EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.

Os participantes foram randomizados para receber tratamento com empagliflozina 10 mg em comprimidos uma vez ao dia em associação a tratamento padrão para IC ou placebo associado a tratamento padrão para IC. Os medicamentos em utilização antes do início do estudo foram os seguintes: inibidores da renina-angiotensina sem neprilisina (em média 70% dos participantes); inibidores da renina-angiotensina com neprilisina (em média 20% dos participantes); antagonistas dos receptores mineralocorticoides (em média 70%) e betabloqueadores (90%). A mediana do tempo de acompanhamento foi de 16 meses.

Nesse período houve 462 (24,7%) participantes no grupo controle e 361 (19,4%) no grupo intervenção que morreram por causas cardiovasculares ou foram internados por insuficiência cardíaca. Nessa população a adição de empagliflozina ao tratamento padrão para insuficiência cardíaca diminuiu em 25% em média o risco de mortalidade por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca quando se comparou ao tratamento padrão isolado, com significância estatística (HR 0,75 - IC 95% 0,65 a 0,86; $p < 0,001$) (**desfecho primário**) (**a certeza sobre esse desfecho é alta – VER ANEXOS 3 e 4**). Esse resultado é consistente com o publicado na metanálise de Pan e colaboradores (2021)⁽¹⁸⁾ (RR 0,74 (95% CI 0,56–0,96); $I^2 = 18\%$; $P = 0,003$).

Em termos absolutos, durante o período do estudo, para que se evitasse um evento foi necessário tratar em média 19 pacientes (NNT=19 - IC 95% 13 a 37). O efeito benéfico para o desfecho composto refletiu a diminuição média de 31% no risco de hospitalizações por insuficiência cardíaca (HR 0,69 (IC 95% 0,59 a 0,81)), não se observando benefício em relação à morte por causas cardiovasculares (HR 0,92 (IC 95% 0,75 a 1,12)) (**a certeza sobre esse desfecho é moderada – VER ANEXOS 3 e 4**). Em avaliação das hospitalizações por insuficiência cardíaca adjudicadas pelos avaliadores de desfecho obteve-se o mesmo resultado traduzido pela diminuição média do risco relativo em 30% (HR 0,70 IC 95% 0,58 a

0,85; $p < 0,001$) (**a certeza sobre esse desfecho é alta – VER ANEXOS 3 e 4**). Resultado consistente com o publicado na metanálise do grupo de Pan⁽¹⁸⁾ (RR 0,71 (IC 95% 0,61–0,82); $I^2 = 0\%$; $P < 0,00001$).

O benefício observado para o desfecho composto se manteve consistente nos subgrupos independentemente do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 ou de utilização de sacubitril e valsartana.

O número de pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca pela primeira, segunda e terceira vezes foi maior no grupo que recebeu placebo (uma vez (160 versus 231), duas vezes (50 versus 61) e ≥ 3 vezes (36 versus 50)). Os riscos relativos de uma primeira e do total de hospitalizações por insuficiência cardíaca que demandaram cuidados intensivos diminuíram em média 35% e 33%, respectivamente, pela utilização de empagliflozina (HR 0,65 IC 95% 0,50 a 0,85; $P=0,002$ e HR 0,67 IC 95% 0,50 a 0,90; $P=0,008$).

Diminuíram também os riscos relativos de uma primeira utilização e da utilização total de serviços de urgência/emergência por piora da insuficiência cardíaca (HR 0,66 IC 95% 0,53 a 0,83; $p=0,0004$ e HR 0,63 IC 95% 0,49 a 0,831; $p=0,0004$, respectivamente).

A utilização de empagliflozina também foi associada a diminuições médias de 22% e 15%, respectivamente, nos riscos de hospitalização por causas cardiovasculares e por qualquer causa (HR 0,78 IC 95% 0,67 a 0,91; $p < 0,0001$ e HR 0,85 IC 95% 0,75 a 0,95; $p=0,007$, respectivamente) (**a certeza sobre esses desfechos é moderada – VER ANEXOS 3 e 4**).

Em indivíduos hospitalizados por episódio agudo de insuficiência cardíaca⁽⁶⁾ a utilização de empagliflozina não foi diferente de placebo quando se avaliou a porcentagem de dias em que os pacientes em ambos os grupos permaneceram vivos e fora do hospital em período de 30 e 90 dias após o início do uso de empagliflozina (dif. méd. 0,47 (–2,97 a 3,91) e dif. méd. 1,76 (–1,91 a 5,43), respectivamente). A probabilidade de hospitalização por piora da insuficiência cardíaca nos 30 dias após dispensa hospitalar também não foi diferente entre os grupos (OR 1,179 (IC 95% 0,534 a 2,601)).

Desfecho 2 – Mortalidade por causas cardiovasculares

Como mencionado no item anterior, avaliou-se nos estudos do grupo de Packer e colaboradores (2020 e 2021)⁽⁵⁾ a mortalidade por causas cardiovasculares nos grupos **com insuficiência cardíaca crônica** que receberam empagliflozina ou placebo. O uso de empagliflozina não foi diferente de placebo em relação à diminuição de risco de mortalidade por causas cardiovasculares.

Em indivíduos hospitalizados por episódio agudo de insuficiência cardíaca⁽⁶⁾ a utilização de empagliflozina não foi diferente de placebo quando se avaliou o desfecho composto por morte por causas cardiovasculares ou hospitalizações por IC (HR 0,69 (IC 95% 0,45–1,08)). Os autores do estudo não apresentaram os resultados dos componentes do desfecho composto de forma desagregada.

Desfecho 3 – Mortalidade por todas as causas

A mortalidade por todas as causas foi desfecho exploratório no primeiro dos dois estudos do grupo de Packer e colaboradores (2020)⁽⁵⁾, no qual foi avaliado separadamente de outros desfechos. Segundo os autores, a utilização de empagliflozina não foi diferente de placebo em relação ao risco de mortalidade por qualquer causa (HR 0,92 IC 95% 0,77 a 1,10) **(a certeza sobre esse desfecho é muito baixa – VER ANEXOS 3 e 4)**. No segundo estudo⁽⁸⁾ esse desfecho foi avaliado em associação ao risco de hospitalizações e não se apresentaram as medidas de efeito de forma desagregada.

Desfecho 4 – Taxa de filtração glomerular estimada

No estudo do grupo de Packer e colaboradores (2020) a taxa de declínio da função renal no grupo que recebeu empagliflozina foi de $-0,55$ mL por minuto por $1,73$ m² por ano vs. $-2,28$ mL por minuto por $1,73$ m² por ano para o grupo que recebeu placebo. A diferença de médias entre os grupos foi de $1,73$ mL por minuto por $1,73$ m² por ano (IC 95% 1,10 a 2,37; $p < 0,001$). Assim a utilização de empagliflozina foi associada a um declínio menor da taxa de filtração glomerular por ano.

Desfecho 5 – Níveis de peptídeo natriurético cerebral

A avaliação dos níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos é utilizada com diferentes objetivos nos estudos clínicos em insuficiência cardíaca e no cuidado aos pacientes com a doença. A avaliação desses peptídeos é recomendada em protocolos internacionais para a finalidade prognóstica e na triagem de pacientes com risco de desenvolvimento da doença.

É também possível que se utilizem os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos em conjunto com outras informações para definição ou adjudicação de desfechos (p.e. piora da insuficiência cardíaca), mas não há validação específica relativa à utilização dessa informação para esta finalidade. É consenso que os níveis plasmáticos desses peptídeos não são desfechos substitutos validados para mortalidade ou morbidade.

Os níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos são influenciados por uma série de fatores modificadores referentes às características dos pacientes e à presença de comorbidades. Dessa forma, características como a idade, gênero, etnia, índice de massa corporal, presença de doença renal e de fibrilação atrial podem modificar os níveis plasmáticos dessas proteínas.

A avaliação deve também considerar a grande variabilidade dos ensaios para a detecção e quantificação dessas proteínas. Outro problema em potencial é a falta de correlação, em algumas situações, de mudanças em curto prazo nos níveis plasmáticos com a manutenção em longo prazo das alterações, de forma que avaliações em curto prazo podem se traduzir em conclusões errôneas. Além disso, a interpretação das variações nas concentrações desses peptídeos deve considerar as margens de variação fisiológicas dessas proteínas. Por fim, o uso de sacubitril/valsartana pode alterar os níveis plasmáticos desses peptídeos.

No estudo clínico de fase 2 do grupo de Jensen a utilização de empagliflozina, por 12 semanas, por adultos do sexo masculino com insuficiência cardíaca crônica, em uso de sacubitril/valsartana, não foi diferente de placebo quando se avaliaram os níveis plasmáticos de pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) entre a linha de base e após 12 semanas de tratamento (grupo que recebeu empagliflozina, na linha de base: mediana (amplitude interquartil - AIQ) 582 (304-1020) pg/mL e em 12 semanas 478 (281-961) pg/mL. Grupo placebo, na linha de base: 605 (322-1070) pg/mL e em 12 semanas 520 (267-1075) pg/mL. Taxa de variação empagliflozina/placebo 0,98; IC 95% 0,82 a 1,11; $p=0,7$). Na metanálise de cinco estudos do grupo de Pan⁽¹⁸⁾ também não se identificou diferença (DM: $-98,36$ (IC 95% $-225,83$ a $29,11$); $I^2 = 68\%$; $P = 0,13$).

Desfecho 6 – Nível de atividade diária

No estudo de Jensen e colaboradores (2020)⁽⁷⁾ também se avaliou o nível de atividade diária dos participantes enquanto faziam o tratamento com empagliflozina ou placebo. O nível de atividade foi avaliado por acelerômetro, afixado aos pacientes. O resultado emitido por esse tipo de equipamento é expresso em *counts*.

A utilização de empagliflozina por 12 semanas não foi diferente de placebo quando se avaliou a atividade diária dos participantes do estudo (grupo empagliflozina: na linha de base: média (DP) 1365 (391) *counts* e em 12 semanas 1310 (324) *counts*. Grupo placebo: na linha de base: 1335 (370) *counts* e em 12 semanas 1330 (358) *counts*. Diferença de médias (empagliflozina versus placebo): $-26,0$ *counts* IC 95% $-88,0$ a $36,0$; $p=0,4$).

No estudo NCT03448419 (EMPERIAL – reduced, 2021)⁽¹⁷⁾ avaliou-se como desfecho primário o desempenho dos participantes em teste de caminhada de 6 minutos após 6 ou 12 semanas de tratamento com empagliflozina ou placebo. Em relação ao grupo que recebeu placebo não houve diferença para aqueles que utilizaram empagliflozina em relação à distância percorrida em 6 minutos. Esse resultado se confirmou no estudo do grupo de Lee (2021)⁽¹⁶⁾ e na metanálise do grupo de Pan⁽¹⁸⁾ (Diferença de médias (DM) $34,06$ (IC 95% $-29,75$ a $97,88$); $I^2 = 97\%$; $P = 0,30$), mas não no estudo do grupo de Santos-Gallego (2021)⁽⁹⁾.

Desfecho 7 – Qualidade de vida relacionada à saúde e sintomas de IC

O questionário *The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)* é composto de 23 itens e é auto-administrado. Foi desenvolvido para aferir independentemente a percepção dos pacientes a respeito de seus estados de saúde, que inclui sintomas de insuficiência cardíaca e impacto da doença no funcionamento físico e social, e como é o impacto da insuficiência cardíaca na qualidade de vida dessas pessoas.

Quantifica-se pelo questionário KCCQ seis domínios e duas pontuações sumárias: 1. **Domínio dos sintomas** – quantifica-se a frequência e a carga dos sintomas clínicos, fadiga, falta de ar, dispnéia paroxística noturna e edema ou inchaço. **Utiliza-se uma pontuação sumária para quantificar a frequência e severidade dos sintomas.** 2. **Domínio da função física** – aferem-se as limitações experimentadas pelos pacientes para o desenvolvimento de atividades de rotina

em função dos sintomas da IC. **3. Domínio da qualidade de vida** – destinado à análise dos pacientes sobre o impacto da IC na própria qualidade de vida. **4. Domínio da limitação social** – quantifica-se a extensão do prejuízo na habilidade de interagir em atividades sociais neutras de gênero. **Pela quantificação desses domínios calcula-se uma pontuação sumária.**

Segue-se a outra parte do questionário: **1. Domínio auto-eficácia** – quantifica-se a percepção dos pacientes a respeito das formas de prevenção da IC e sobre a conduta nos casos em que há complicações. **2. Domínio da estabilidade dos sintomas** – avaliam-se as mudanças recentes nos sintomas dos pacientes em relação à linha de base há duas semanas. **Pela quantificação desse último domínio calcula-se uma pontuação sumária.**

Pela avaliação combinada desses domínios e pontuações sumárias calculam-se o sumário clínico e o sumário geral. No sumário clínico incluem-se as pontuações totais para os sintomas e funcionamento físico e no sumário geral as pontuações para os sintomas; função física; limitações sociais e qualidade de vida.

No estudo do grupo de Packer e colaboradores (2020)⁽⁵⁾ foram utilizados os domínios dos sintomas e da função física para avaliar a qualidade de vida dos pacientes tratados com empagliflozina ou placebo ao longo de 52 semanas. Após 52 semanas de tratamento as modificações médias em relação à linha de base foram de $5,8 \pm 0,4$ pontos para o grupo tratado com empagliflozina e de $4,1 \pm 0,4$ para o grupo que recebeu placebo (Dif. Méd. 1,7 (IC 95% 0,5 a 3,0). Dessa forma houve diferenças entre os tratamentos com empagliflozina ou placebo em relação à percepção de melhora de sintomas e função física, favorecendo a empagliflozina. Esse resultado é consistente com o publicado na metanálise de Pan e colaboradores (2021) (Dif. Méd. 1,70 (IC 95% 1,67–1,73); $I^2 = 0\%$; $P < 0,00001$).

Esse resultado não se mantém no estudo de Jensen e colaboradores (2020)⁽⁷⁾, de curto prazo, em que se avaliou a variação da pontuação do sumário geral (KCCQ-OSS); dos domínios dos sintomas e da função física (KCCQ-CSS) e do domínio dos sintomas (KCCQ-TSS) entre a linha de base e após 12 semanas de tratamento com empagliflozina ou placebo. Para a pontuação do sumário geral a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos (grupo empagliflozina na linha de base: média ($\pm DP$) $75,6 (\pm 18,3)$ e após 12 semanas $77,6 (\pm 17,6)$. Grupo placebo: na linha de base $74,9 (\pm 17,8)$ e após 12 semanas $76,8 (\pm 19,8)$, com diferença entre médias ajustada de 0,8; (IC 95% -2,3 a 3,9, $p=0,6$). Quando se avaliaram os quantitativos de pacientes com variação clinicamente significativa (≥ 5 pontos) nos questionários, também não foi encontrada significância estatística entre os grupos. Resultados similares foram obtidos para as variações nas pontuações dos domínios dos sintomas e da função física e do domínio dos sintomas.

Em outros estudos de curto prazo os tratamentos com empagliflozina também não foram diferentes de tratamentos com placebo em relação à melhoria da qualidade de vida. Lee e colaboradores (2021)⁽¹⁶⁾ e Damman e colaboradores (2021)⁽⁶⁾ avaliaram a variação na pontuação do KCCQ-TSS sem diferença estatística entre os grupos. No estudo NCT03448419 (EMPERIAL – reduced de 2021)⁽¹⁷⁾ avaliaram-se KCCQ-OSS e dispneia, sem diferença estatística entre os grupos.

O grupo de Santos-Gallego (2021)⁽⁹⁾ utilizou uma versão mais curta do KCCQ, o KCCQ-12, para avaliar a qualidade de vida. Identificou-se um benefício relacionado ao tratamento com empagliflozina quando comparado ao placebo (variações de 21 ± 189 vs. $1,9 \pm 15$ para empagliflozina e placebo, respectivamente; $p < 0,001$).

No estudo NCT03448419 (EMPERIAL – reduced, 2021)⁽¹⁷⁾ identificou-se melhora nos sintomas de congestão após 12 semanas de tratamento com empagliflozina (Dif. Méd ajustada - 0,31 (IC 95% -0,53 a -0,09)). Entretanto, no estudo do grupo de Lee (2021) não se detectou diferença entre os grupos no número de linhas B em ultrassom pulmonar, sugerindo efeito semelhante ao placebo após 36 semanas de tratamento em relação à congestão pulmonar. Nesse último estudo não houve também diferença entre os grupos em relação à utilização ou intensificação do uso de diuréticos.

Desfecho 8 – Aspectos hemodinâmicos

No estudo de Omar e colaboradores (2020)⁽¹⁵⁾ avaliou-se o efeito de empagliflozina na variação da razão entre pressão de oclusão da artéria pulmonar e índice cardíaco (POAP/IC), em descanso e em exercício, em 70 participantes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida estável e classe funcional NYHA II. A escolha desse parâmetro como desfecho foi motivada pela hipótese de que a empagliflozina causaria uma redução na pré-carga, captada pela POAP, e aumento do índice cardíaco devido a alterações metabólicas no miocárdio (aumento do consumo de corpos cetônicos). Após 12 semanas de tratamento, não se demonstrou a plausibilidade da hipótese, sem diferença estatisticamente significativa observada entre os grupos tratados com empagliflozina e placebo em descanso e em exercício (**em descanso** - variação da razão POAP/IC no grupo empagliflozina após 12 semanas em relação à linha de base $-0,86$ mmHg/L/min/m²; IC 95% $-1,71$ a $-0,02$ mm Hg/L/ min/m²; $p=0,045$. No grupo placebo $-0,37$ mmHg/L/min/m²; IC 95% $-1,21$ a $0,47$ mmHg/L/min/m²; $p=0,39$. Variação média em relação ao placebo $-0,49$ mmHg/L/min/m²; IC 95% $-1,68$ a $0,70$ mmHg/L/min/m²; $p=0,42$. **No pico do exercício - POAP/IC de pico:** grupo empagliflozina $-0,42$ (IC 95% $-1,48$ a $0,64$) $p=0,437$; grupo placebo $-0,27$ (IC 95% $-1,31$ a $0,77$) $p=0,609$. Variação média em relação ao placebo $-0,15$ (IC 95% $-1,63$ a $1,34$) $p=0,846$. **Em todos os estágios do exercício - POAP/IC em todos os estágios do exercício:** grupo empagliflozina $-0,61$ (IC 95% $-0,99$ a $-0,24$) $p=0,001$; grupo placebo $-0,32$ (IC 95% $-0,69$ a $0,06$) $p=0,096$. Variação média em relação ao placebo $-0,30$ (IC 95% $-0,83$ a $0,23$) $p=0,271$).

Nos estudos dos grupos de Lee (2021)⁽¹⁶⁾ e Santos-Gallego (2021)⁽⁹⁾, ambos com adultos diagnosticados com IC crônica com FE reduzida, a utilização de empagliflozina foi associada a uma diminuição significativa no volume sistólico final (VSF) após 6 a 9 meses de tratamento. No estudo do grupo de Lee investigou-se a diferença entre grupos na variação média do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSF) / área de superfície corporal (ASC) após 36 semanas de tratamento, com diferença estatística que favoreceu o grupo tratado com empagliflozina, para o qual se observou uma diminuição maior da razão VSF/ASC (variação média no grupo empagliflozina: $-7,9 (\pm 11,8)$ mL/m² e de $-1,5 (\pm 11,13)$ no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de $-6,0$ (IC 95% $-10,8$ a $-1,2$); $p=0,015$). O mesmo ocorreu

no estudo do grupo de Santos-Gallego (variação média do volume sistólico final do ventrículo esquerdo: $-26,6 \pm 20,5$ mL vs. $-0,5 \pm 21,9$ mL para empagliflozina vs. placebo, respectivamente; $p < 0,001$).

Tratamentos com empagliflozina pelo período de 6 a 9 meses também foram associados a reduções significativas do volume diastólico final, mas não da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (**variação média do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF) / área de superfície corporal**: variação média no grupo empagliflozina: $-9,0 (\pm 12,4)$ mL/m² e de $-0,4 (\pm 14,1)$ no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de $-8,2$ (IC 95% $-13,7$ a $-2,6$); $p=0,004$ e **variação média do volume diastólico final do ventrículo esquerdo**: $-25,1 \pm 26,0$ mL vs. $1,5 \pm 25,4$ mL para empagliflozina vs. placebo, respectivamente; $p < 0,001$. **Fração de ejeção do ventrículo esquerdo**: variação média no grupo empagliflozina: $1,8\% (\pm 5,7)$ e de $1,2\% (\pm 3,8)$ no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de $0,3$ (IC 95% $-1,7$ a $2,3$); $p=0,75$ e **fração de ejeção do ventrículo esquerdo**: $6 \pm 4,2$ vs. $-0,1 \pm 3,9$ para empagliflozina vs. placebo; $p < 0,001$).

Desfecho 9 – Remodelamento miocárdico, capacidade funcional e eficiência ventilatória

A utilização de empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca crônica não foi diferente de placebo quando se avaliou a capacidade funcional do ventrículo esquerdo pela medida do *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo após 36 semanas de tratamento (variação média no grupo empagliflozina: $-0,05 (\pm 1,57)$ mL/m² e de $-0,18 (\pm 1,49)$ no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de $0,35$ (IC 95% $-0,25$ a $0,95$); $p=0,25$)⁽¹⁶⁾. Também não se observou diferença em relação ao índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo (variação média no grupo empagliflozina: $1,0\% (\pm 3,8)$ e de $1,1\% (\pm 3,3)$ no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de $-0,2$ (IC 95% $-1,7$ a $1,2$); $p=0,76$)⁽¹⁶⁾.

O efeito de tratamentos com empagliflozina no remodelamento cardíaco parece ser controverso, sem demonstração de benefícios no estudo do grupo de Lee^{II}, mas com significância estatística no estudo do grupo de Santos-Gallego^{III}. Ainda sobre esse último estudo, verificou-se impacto positivo do tratamento com empagliflozina em alterações anatômicas do ventrículo esquerdo, avaliado pelo índice de esfericidade. À medida que o ventrículo dilata, torna-se mais esférico, isto é, os aumentos nos diâmetros do eixo curto são maiores do que o aumento do comprimento da cavidade. Houve uma diminuição estatisticamente significativa no índice de esfericidade no grupo tratado com empagliflozina em relação ao placebo (variação do índice de esfericidade: $-0,1 \pm 0,08$ g vs. $0,01 \pm 0,08$ g para empagliflozina vs. placebo; $p < 0,001$).

Nesses dois estudos identificou-se uma melhora do consumo de oxigênio durante o exercício^{IV} e da eficiência ventilatória^V após tratamento com empagliflozina.

^{II} **Índice da massa ventricular esquerda**: variação média no grupo empagliflozina: $-2,7 (\pm 6,1)$ g/m² e de $-1,3 (\pm 7,3)$ no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de $-1,9$ (IC 95% $-4,7$ a $0,8$); $p=0,17$.

^{III} **Variação da massa do ventrículo esquerdo**: $-17,8 \pm 31,9$ g vs. $4,1 \pm 13,4$ g para empagliflozina vs. placebo; $p < 0,001$.

^{IV} **Consumo de oxigênio de pico**: $1,1 \pm 2,6$ mL/min/kg vs. $-0,5 \pm 1,9$ mL/min/kg para empagliflozina vs. placebo; $p=0,017$.

^V **Variação da eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (OUES)**: 111 ± 267 vs. -145 ± 318 para empagliflozina vs. placebo; $p < 0,01$.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Empagliflozina é um medicamento seguro e, em relação ao placebo, não se observaram eventos adversos graves ou não-graves que pudessem contribuir para o aumento do risco em saúde em função do seu uso.

Desfecho 1 - Segurança

Na maioria dos estudos os eventos adversos foram relatados como número de pacientes com evento em relação ao número total em risco, o que possibilitou a avaliação por metanálise, entretanto, em relação ao estudo de Packer e colaboradores (2020)⁽⁵⁾, os outros estudos incluídos recrutaram número bastante reduzido de pacientes (<10% em relação a Packer) e os eventos de interesse avaliados nesses estudos foram infrequentes. Dessa forma, optou-se por relatar os eventos adversos publicados apenas no estudo do grupo de Packer.

O risco relativo de eventos adversos sérios foi de RR 0,86 (IC 95% 0,80 a 0,93), favorecendo o grupo que utilizou empagliflozina ($p < 0,0001$). A utilização de empagliflozina foi associada a uma redução de 67 eventos adversos sérios a cada 1000 pacientes tratados em relação à de placebo.

Entre os eventos adversos sérios, os mais frequentes foram:

- Piora da insuficiência cardíaca: RR 0,75 (IC 95% 0,66 a 0,85); $p < 0,00001$ (favorece empagliflozina);
- Fibrilação atrial: RR 0,55 (0,33 a 0,89); $p = 0,01$ (favorece empagliflozina);
- Infarto agudo do miocárdio: RR 1,33 (0,73 a 2,45); $p = 0,21$ (sem diferença entre grupos);
- Taquicardia ventricular RR 1,49 (0,98 a 22,24); $p = 0,92$ (sem diferença entre grupos);

O número de eventos adversos não sérios foi de 369/1863 (19.81%), para o grupo placebo e de 328/1863 (17.61%) para o grupo que utilizou empagliflozina. Entre os eventos não sérios destacam-se:

- Nasofaringite – placebo 94/1863 e empagliflozina 89/1863;
- Infecção do trato urinário – placebo 10/1863 e empagliflozina 14/1863;
- Hipercalemia - placebo 109/1863 e empagliflozina 99/1863;
- Hipotensão - placebo 109/1863 e empagliflozina 120/1863.

6.3 Certeza geral das evidências

A análise do risco de viés e da certeza sobre as evidências dos estudos de Packer e colaboradores^(5,8) estão apresentadas no ANEXOS 3 e 4. Nesse estudo, para os desfechos hospitalizações por causas cardiovasculares e por todas

as causas, julgou-se que a forma de avaliação dos desfechos, por discricionariedade do avaliador e sem adjudicação, poderia causar um risco de viés no estudo. Para o desfecho mortalidade por causas cardiovasculares e por todas as causas julgou-se que a imprecisão do intervalo de confiança ao redor da medida média de efeito poderia diminuir a certeza sobre os resultados. Além disso, para o desfecho mortalidade por todas as causas entendeu-se que a forma de avaliação do desfecho, como exploratório, poderia diminuir a validade interna do estudo para esse desfecho.

Em relação ao risco de viés dos outros estudos incluídos, não se identificou problemas graves relacionados à validade interna dos estudos. Somente para o estudo NCT034084419⁽¹⁷⁾ não se identificou nenhuma informação sobre o cegamento de pacientes e avaliadores de desfecho (**Figura 4**), motivo pelo qual atribuiu-se um risco de viés incerto a esse domínio.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Jensen 2020	+	+	+	+	+	+	+
Lee 2021	+	+	+	+	+	+	+
NCT03448419 2021	+	+	+	+	+	+	+
Omar 2020	+	+	+	+	+	+	+
Packer 2020	+	+	+	+	+	+	+
Santos-Gallego 2021	+	+	+	+	+	+	+
Voors 2021	+	+	+	+	+	+	+

Figura 4 – Sumário do risco de viés dos estudos incluídos.

A revisão sistemática do grupo de Pan foi relacionada à baixa confiança por ter uma falha crítica segundo a ferramenta AMSTAR-2, qual seja, a falta de publicação dos estudos excluídos com a devida justificativa.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço é positivo, o uso de empagliflozina associado a tratamento para IC em pacientes sintomáticos apesar do uso de medicamentos na dose máxima tolerada causa uma diminuição do número de internações em função de piora

da doença, o que é relevante dada a alta taxa de utilização hospitalar desses indivíduos. O uso desse medicamento em longo prazo não causa o aumento de eventos adversos.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 30 anos. A população foi aquela com insuficiência cardíaca crônica, com as características da população incluída no estudo de Packer e colaboradores (2020). Segundo os dados constantes nesse estudo, a média de idade de entrada no modelo foi de 66,8 anos. A intervenção foi a empaglifozina e o comparador, sacubitril/valsartana. Os desfechos em saúde avaliados foram anos de vida ajustados pela qualidade e hospitalizações evitadas.

O demandante alega ter submetido um modelo de partição de sobrevida, entretanto, é possível que se trate de modelo de Markov dadas, as probabilidades de transição utilizadas e a reversibilidade entre estados de saúde (no caso de indivíduos vivos com insuficiência cardíaca) (**Figura 5**). No modelo utiliza-se a curva de mortalidade por todas as causas extrapolando-a para o horizonte temporal do modelo, ou 30 anos. A partir dessa curva e da curva de mortalidade por causas cardiovasculares derivou-se a curva de mortalidade por causas não cardiovasculares. Essas curvas separam dois estados de saúde mutuamente excludentes, vida com insuficiência cardíaca e morte.

Nos modelos de partição de sobrevida essas curvas seriam particionadas por outra curva de sobrevida, geralmente sobrevida livre de progressão da doença, o que não ocorre neste modelo, em que um coorte transita entre três níveis funcionais da insuficiência cardíaca de acordo com a classificação de Nova Iorque (NYHA I a IV). (**Figuras 5 e 6**).

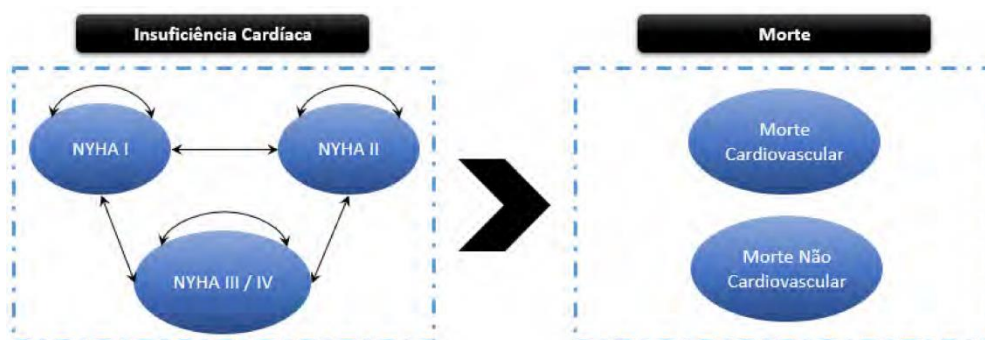


Figura 5 - Estrutura do modelo apresentado pelo demandante.

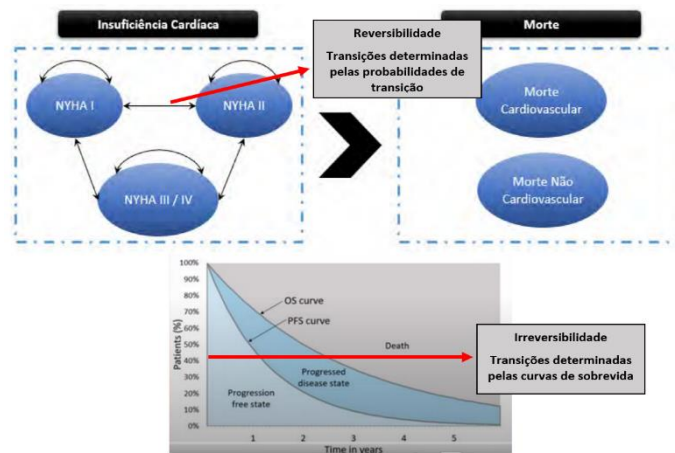
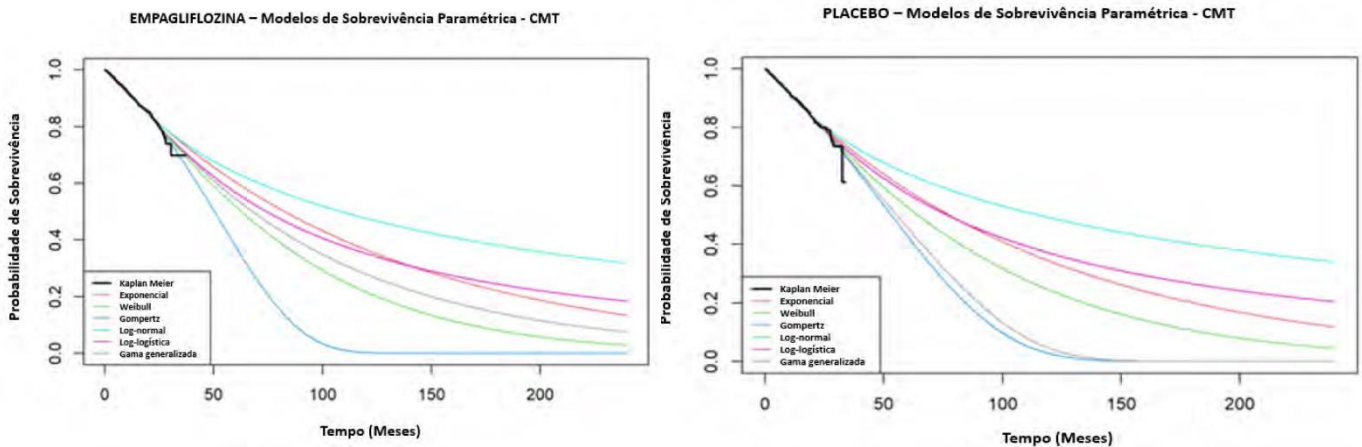


Figura 6 - Diferenças entre um modelo de partição de sobrevida (abaixo) e o modelo apresentado pelo demandante.

Para o grupo que recebeu empagliflozina as curvas de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular foram extraídas do estudo do grupo de Packer (2020), enquanto a curva de mortalidade por todas as causas para o grupo que recebeu sacubitril/valsartana foi calculada a partir dos dados publicados em estudo de comparação indireta entre empagliflozina e sacubitril/valsartana realizado pelo demandante. Para o grupo que recebeu sacubitril/valsartana a curva de mortalidade por causas cardiovasculares foi calculada a partir dos dados publicados no estudo de comparação indireta de Smith e colaboradores (2022)^{VI}. Os *hazards ratios* obtidos a partir dessas curvas foram aplicados às curvas de mortalidade do grupo que recebeu empagliflozina, derivando-se assim as curvas de mortalidade para o grupo que recebeu sacubitril/valsartana.

Para a extrapolação das curvas de mortalidade do estudo de Packer e cols. (2020) foram utilizadas as curvas paramétricas exponencial, log-normal, log-logística, Gompertz, Weibull e gama, com comparações pelos critérios de Akaike e bayesiano (**Figura 7**); por inspeção visual (sobreposição curvas de Kaplan-Meier – não paramétrica) e plausibilidade clínica em relação ao tempo. A parametrização foi feita com a curva de Weibull (menores AIC e BIC e verossimilhança) tanto para mortalidade por todas as causas quanto para mortalidade cardiovascular.

^{VI} Smith S, Pilkington H, Roskell N, et al., Indirect treatment comparisons of empagliflozin versus sacubitril/valsartan for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFREF). Value in Health. 2022 POSB22. S29.



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

Figura 7 - Curvas não paramétricas (Kaplan-Meier em preto) e paramétricas (cores) de mortalidade por todas as causas e critérios de Akaike (AIC) e bayesiano (BIC).

As probabilidades de transição entre os três estados de saúde mencionados, com ciclos mensais, foram calculadas a partir dos dados individuais dos participantes do estudo do grupo de Packer (**Figura 8**), para o braço que recebeu empagliflozina. O demandante segmentou as probabilidades de transição de acordo com o tempo de tratamento com empagliflozina. Entretanto, não fica claro como foram calculadas as probabilidades de transição para o braço que recebeu sacubitril/valsartana.

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

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

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

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

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

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

Figura 8 - Probabilidades de transição entre os estados de saúde segmentadas por tempo de tratamento.

Ao longo da simulação a coorte transita entre os estados de saúde a partir dos quais os indivíduos podem ser hospitalizados, migrar para estágios mais avançados de doença renal grave, no qual necessitam de diálise, hemodiálise ou transplante renal. As probabilidades de transição para esses estados foram extraídas dos estudos de Packer e colaboradores (2020), para o braço que utilizou empagliflozina, e do estudo de McMurray^{VII} para progressão da doença renal no braço que utilizou sacubitril/valsartana.

Os valores de utilidade foram obtidos da revisão sistemática do grupo de Tanna e colaboradores (2021)^{VIII}.

Os dados utilizados no modelo são apresentados na **Figura 9**.

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

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

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

Figura 9 - Dados utilizados no modelo.

^{VII} McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure (PARADIGM-HF). N Engl J Med [Internet]. 2014 Sep 11;371(11):993–1004. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409077>.

^{VIII} Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennisson C, et al. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. Pharmacoeconomics [Internet]. 2021 Feb;39(2):211–29. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-020-00984-6>.

Em relação à utilização de recursos e os custos associados, foram considerados os custos dos medicamentos, de monitoramento e acompanhamento, hospitalizações, manutenção do sistema renal e eventos adversos.

Sobre os medicamentos, o demandante incluiu os custos de antagonistas de aldosterona e betabloqueadores, o que foi desnecessário porque esses custos incidem igualmente em ambos os braços (**Figura 10**).

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

Figura 10 - Custos com medicamentos para tratamento de insuficiência cardíaca.

Os custos de monitoramento e acompanhamento também são desnecessários uma vez que incidem em ambos os braços igualmente. O custo total por ciclo foi de R\$ 74,30.

Os custos com hospitalizações somaram R\$ 852,86 por ciclo. Os custos com a evolução da doença renal estão apresentados na **Figura 11**.

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

Figura 11 - Custos com a evolução da doença renal.

A seguir avaliam-se as principais características do estudo de custo-efetividade.

Quadro 4 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. Empagliflozina em associação a tratamento para IC foi mais eficaz que a estratégia com anti-hipertensivos isolados na diminuição de hospitalizações.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Empagliflozina em associação a tratamento para IC (IECA ou BRA, betabloqueador, antagonista receptor aldosterona, inibidor neprilisina com bloqueador renina-angiotensina) <i>versus</i> estratégia com sacubitril valsartana.	Parcialmente adequado. Empagliflozina não substitui sacubitril/valsartana, mas deve ser utilizada em associação. No estudo pivotal do qual foram extraídos os dados para a análise de custo-efetividade, apenas 20% dos pacientes utilizavam sacubitril/valsartana. A evidência é indireta.
População em estudo e Subgrupos	Adultos com média de idade de 66 anos diagnosticados com insuficiência cardíaca crônica.	Adequado. Pacientes com essas características seriam elegíveis para tratamento com empagliflozina. O medicamento tem registro na Anvisa para essa indicação.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, mortalidade não cardiovascular, hospitalizações, progressão da doença renal crônica, progressão da insuficiência cardíaca e eventos adversos.	Adequado. Esses desfechos são os relevantes em insuficiência cardíaca.
Horizonte temporal	30 anos	Adequado. É uma doença crônica progressiva e os participantes da coorte entram no modelo aos 66 anos de idade.
Taxa de desconto	5% para desfechos em saúde e custos	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade e hospitalizações evitadas.	Adequado. É uma doença incapacitante e progressiva e os pacientes são propensos a crises agudas que exigem hospitalizações.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	As utilidades foram extraídas de metanálise.	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Os custos foram os dos medicamentos, de monitoramento e acompanhamento, hospitalizações, manutenção do sistema renal e eventos adversos. Utilizou-se o banco de preços em saúde do Ministério da Saúde e o DATASUS (Sigtap).	Parcialmente adequado. Os custos dos medicamentos anti-hipertensivos e do monitoramento e acompanhamento incidem em ambos os braços e são desnecessários no modelo.

		Pelo racional do tratamento medicamentoso, de acordo com o qual se pressupõe a utilização de empagliflozina em associação a sacubitril/valsartana, os custos desse medicamento incidiriam em ambos os braços.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado
Método de modelagem	Sobrevida particionada.	Não ficou claro. O demandante provavelmente apresentou um modelo de Markov ao invés de um modelo de sobrevida particionada.
Pressupostos do modelo	<p>Assume-se que extrapolação das curvas de mortalidade por parametrização represente a evolução natural da doença ao longo de 30 anos para pacientes em tratamentos com as tecnologias avaliadas.</p> <p>Assume-se que as probabilidades de transição para hospitalizações e para progressão da doença renal sejam lineares e não variáveis ao longo do horizonte temporal.</p>	Adequado com ressalvas. A plausibilidade da extrapolação das curvas de Kaplan-Meier idealmente deve ser avaliada de acordo com dados de vida real ou opinião de especialistas.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado

Resultados

Os resultados estão apresentados na **Figura 12**. A relação de custo-efetividade incremental foi de -R\$ 21.858,33 por ano de vida ajustado pela qualidade. De acordo com o modelo sacubitril/valsartana seria uma tecnologia dominada.

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

Figura 12 - Relação de custo efetividade incremental para anos de vida ajustados pela qualidade.

Uma vez que o racional terapêutico aponta para a utilização de empagliflozina em associação a sacubitril/valsartana o custo desse medicamento não deveria aparecer na análise uma vez que incide igualmente em ambos os braços. Considerando que o demandante não incluiu o custo de aquisição de sacubitril/valsartana no braço

empagliflozina e retirando os custos com sacubitril/valsartana no braço comparador o valor da razão de custo-efetividade incremental passaria a R\$ 39.428,79 por ano de vida ajustado pela qualidade (**Figura 13**).

Custo - Efetividade

Terapias	Custo Total	QALY	Empagliflozina Versus		ICER	
			Custo Incremental	QALY Incremental		QALY
Empagliflozina	R\$ 7.804,65	1,93				
Sacubitril / Valsartana	R\$ 4.724,37	1,86	R\$ 3.080,28	0,08		R\$ 39.428,79

Comparadores	Empagliflozina Versus	
	QALY	
Sacubitril / Valsartana	Maior Custo & Maior Efetividade	

Figura 13 - Razão de custo-efetividade incremental para anos de vida ajustados pela qualidade sem o custo de aquisição de sacubitril/valsartana.

Observações e limitações do estudo apresentado:

Há dois pontos sobre o estudo que não ficaram claros. O primeiro é a alegação de utilização de um modelo de sobrevida particionado, com apenas uma curva de sobrevida, e o segundo foi a seleção de sacubitril/valsartana como comparador, dada a indicação de associação com empagliflozina. Se o demandante considerou que no braço intervenção do estudo pivotal cerca de 20% dos indivíduos faziam uso de sacubitril/valsartana em associação a empagliflozina, então o racional está correto, entretanto, a evidência é indireta.

Assim uma implicação direta desse raciocínio é que os custos do tratamento com sacubitril/valsartana incidiriam em ambos os braços, e não só no braço do comparador. **Essa é uma limitação importante do modelo.**

Não fica claro também a origem das probabilidades de transição entre os estados de saúde da insuficiência cardíaca para o braço sacubitril/valsartana.

O demandante não forneceu nenhum dado que pudesse confirmar a plausibilidade da extrapolação das curvas de mortalidade (estudos de vida real, opinião de especialista).

7.2 Impacto orçamentário

O demandante apresentou estudo de impacto orçamentário com horizonte temporal de cinco anos e na perspectiva do SUS.

A população elegível para o período projetado foi calculada a partir de dados de prevalência^X (1,1%) e incidência de insuficiência cardíaca^X (0,2%) extraídos da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013. Posteriormente foram aplicadas as seguintes porcentagens:

- Fração de ejeção reduzida, porcentagem de 53,20% dos pacientes. Fonte Joseph *et al.*, 2020^{XI};
- Classificação como NYHA II, porcentagem de 48,8% dos pacientes. Fonte Joseph *et al.*, 2020^{XI};
- Sintomáticos apesar de tratamento otimizado, porcentagem de 30,0% dos pacientes. Fonte Brasil 2019^{XII};
- Utilização de IECA/BRA, porcentagem de 93,9% dos pacientes. Fonte Brasil 2019^{XII}.

No estudo de Oliveira e colaboradores (2020)^{XIII} são sistematizados dados epidemiológicos da insuficiência cardíaca no Brasil. A prevalência relatada nesse estudo está de acordo com a utilizada pelo demandante 1% (IC 95%, 0,1-2,7). A porcentagem com fração de ejeção reduzida também está de acordo com o estudo.

A projeção do quantitativo de pacientes elegíveis para o período de cinco anos está apresentada na **Figura 14**.

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

Figura 14 - Projeção do quantitativo de pacientes elegíveis para receber tratamento com empagliflozina.

^{IX} Nogueira, I. D. B., Nogueira, P. A. D. M. S., da Fonseca, A. M. C., de Moraes Santos, T. Z., de Souza, D. E., & Ferreira, G. M. H. (2019). Prevalência de insuficiência cardíaca e associação com saúde autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde-2013. *Acta fisiátrica*, 26(2), 95-101.

^X Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2. PMID: 28785469; PMCID: PMC5494150.

^{XI} Joseph P, 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 Sep;227:56-63. doi: 10.1016/j.ahj.2020.06.002. Epub 2020 Jun

^{XII} Brasil; Relatório de Recomendação nº 454 de agosto/2019: Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE. Ministério da Saúde; Brasília, 2019.

^{XIII} Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, Souza MFM, Soares GP, Xavier Junior GF, Machline-Carrion MJ, Bittencourt MS, Pontes Neto OM, Silvestre OM, Teixeira RA, Sampaio RO, Gaziano TA, Roth GA, Ribeiro ALP. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Sep;115(3):308-439. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200812. PMID: 33027364.

O demandante considerou os custos dos medicamentos utilizados para tratar a doença, como foi apresentado no estudo de custo-efetividade na seção anterior. Os custos são apresentados na **Figura 15**.

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

Figura 15 - Custos dos medicamentos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca.

Como mencionado na seção anterior a inclusão dos custos que incidem em ambos os braços, na mesma frequência, são desnecessários e não fazem diferença nos resultados. Em relação aos custos com a aquisição de sacubitril/valsartana, o racional para o tratamento da doença é a associação entre esse medicamento e empagliflozina e não a substituição. **Dessa forma, não se deveria considerar os custos com sacubitril/valsartana somente no braço do comparador.**

O demandante apresentou taxas de difusão, ou adoção no SUS, da empagliflozina, o que não ocorreria caso fosse incorporada, pois não haveria substituição do tratamento hoje utilizado no SUS para IC (**Figura 16**).

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

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




Figura 16 - Taxas de adoção da empagliflozina no SUS ao longo de cinco anos. Acima cenário sem a incorporação e abaixo com a incorporação.

Segundo o racional adotado pelo demandante e considerando os dados apresentados, estimou-se o impacto orçamentário incremental para a incorporação de empagliflozina no SUS (**Figura 17**). Pelo resultado projetado previu-se uma economia de cerca de –R\$ 930 mil no primeiro ano e de – R\$ 12 milhões no quinto ano.

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

Figura 17 - Impacto orçamentário incremental para incorporação de empagliflozina no período de 2022 a 2026.

A Secretaria Executiva da Conitec refez o cálculo de impacto orçamentário considerando o racional de associação dos tratamentos. Foi conduzida busca no Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde em julho de 2022 por registros de compra de empagliflozina 10 mg, obtendo como menor preço para o comprimido de 10 mg de R\$ 4,20. Uma vez que ambos os braços utilizariam sacubitril/valsartana e outros medicamentos preconizados para IC na mesma frequência e que a utilização de empagliflozina não alteraria a dose ou a frequência de utilização desses medicamentos, esses custos não foram considerados no cálculo do impacto orçamentário. Considerou-se apenas um cenário com o custo de aquisição da empagliflozina.

Manteve-se a projeção dos pacientes elegíveis calculada pelo demandante assim como as taxas de adoção de empagliflozina no SUS no período de 2022 a 2026. Considerou-se o valor de tratamento anual com empagliflozina de 10 mg de R\$ 1.512,00 (**Quadro 5**).

Quadro 5 - Impacto orçamentário projetado para a incorporação de empagliflozina no SUS para o período de 2022 a 2026.

	2022	2023	2024	2025	2026
Elegíveis (número)	171.959	173.469	174.592	175.671	176.704
Valor do tratamento anual com empagliflozina	R\$ 1.512,00	R\$ 1.512,00	R\$ 1.512,00	R\$ 1.512,00	R\$ 1.512,00
Total sem taxa de adoção	R\$ 260.002.008,00	R\$ 262.285.128,00	R\$ 263.983.104,00	R\$ 265.614.552,00	R\$ 267.176.448,00
Taxa de adoção (%)	10	15	20	25	30
Valor do impacto orçamentário	R\$ 26.000.200,80	R\$ 39.342.769,20	R\$ 52.796.620,80	R\$ 66.403.638,00	R\$ 80.152.934,40
Impacto cumulativo	R\$ 264.696.163,20				

Dada a incorporação de dapagliflozina para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida no SUS e considerando o impacto orçamentário projetado para a incorporação desse medicamento no relatório nº 734 da Conitec^{XIV}, calculou-se também o impacto orçamentário incremental de empagliflozina neste contexto.

O custo de aquisição para dapagliflozina constante no relatório 734 foi de R\$ 2,22 por comprimido de 10 mg, e o custo anual de tratamento de R\$ 799,20. Considerou-se taxa de adoção de 20% no ano de 2022 e de 60% no ano de 2026, com divisão igualitária entre os que utilizam dapagliflozina ou empagliflozina (10% a 30%, respectivamente). O impacto orçamentário incremental foi de R\$ 12 milhões no primeiro ano e de R\$ 37 milhões no ano de 2026.

Quadro 6 - Impacto orçamentário incremental para a incorporação de empagliflozina no SUS no período de 2022 a 2026.

	2022	2023	2024	2025	2026
Elegíveis (número)	171.959	173.469	174.592	175.671	176.704
Valor do tratamento anual com dapagliflozina	R\$ 799,2	R\$ 799,2	R\$ 799,2	R\$ 799,2	R\$ 799,2
Total sem taxa de adoção	R\$ 137.429.632,80	R\$ 138.636.424,80	R\$ 139.533.926,40	R\$ 140.396.263,20	R\$ 141.221.836,80
Taxa de adoção (%)	10	15	20	25	30
Valor do impacto orçamentário (dapagliflozina)	R\$ 13.742.963,28	R\$ 20.795.463,72	R\$ 27.906.785,28	R\$ 35.099.065,80	R\$ 42.366.551,04
Impacto incremental (empagliflozina –dapagliflozina)	R\$ 12.257.237,52	R\$ 18.547.305,48	R\$ 24.889.835,52	R\$ 31.304.572,20	R\$ 37.786.383,36
Impacto orçamentário incremental cumulativo	R\$ 124.785.334,08				

^{XIV} http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220711_Relatorio_734_Dapagliflozina_IC.pdf

8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

NICE - The National Institute for Health and Care Excellence - recomendou a incorporação de empagliflozina como uma opção de tratamento de insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida sintomática em adultos somente em associação à tratamento padrão otimizado, que consiste em inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonista do receptor de angiotensina (ARA), com um betabloqueador e, se tolerado, antagonista do receptor de mineralocorticoide (ARM) ou sacubitril/valsartana com um betabloqueador e, se tolerado, antagonista do receptor de mineralocorticoide (ARM).

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – em revisão.

PBS - The Pharmaceutical Benefits Scheme (Austrália) – em análise.

HAS - Haute Autorité de Santé (França) - Parecer favorável ao reembolso apenas como tratamento de resgate em associação ao tratamento padrão otimizado em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 40%) que permanecem sintomáticos (classe II a IV da NYHA) apesar desse tratamento. O Comitê considera que a otimização do tratamento prévio à prescrição de empagliflozina implica ter utilizado os medicamentos de acordo com a estratégia preconizada e na dose máxima tolerada, incluindo a associação sacubitril/valsartana como possível substituto de um inibidor da ECA ou ARA II, se sua combinação for compatível com o perfil clínico do paciente.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 40%), NYHA II. A busca foi realizada em julho de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) CliniCalTrials: **reduced ejection fraction** | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Heart Failure** | Adult, Older Adult | Phase 3, 4
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Cardiac failure**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("**reduced AND ejection AND fraction**").

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois

anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **quatro** tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos com IC com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 40%), NYHA II (**Quadro 7**).

Quadro 7 - Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com IC com fração de ejeção reduzida.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para IC com fração de ejeção reduzida
Vericiguat	Estimulador de sGC	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa Sem registro FDA e EMA Registrado (2021)
Omecamtiv Mecarbil	Estimulador de miosina	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, FDA e EMA Sem registro
Neucardin (rhNRG-1)	Ligante de neuregulina 1	Intravenosa	Fase 3 ^b	Anvisa, FDA e EMA Sem registro
Semaglutida	Agonista do receptor de GLP-1	Subcutânea	Fase 3 ^c	Anvisa, FDA e EMA Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. **Atualizado em: 29 de julho de 2022.**

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; sGC – guanilato ciclase; SGLT2 – Cotransportador de sódio-glicose do tipo 2; GLP-1 – Peptídeo semelhante ao glucagon 1 humano

^aConcluído

^bRecrutando

^cAtivo, não recrutando

O vericiguat é um estimulador de gualinato ciclase, mecanismo de ação distinto em relação aos medicamentos disponíveis para o tratamento de IC no SUS (1). A tecnologia foi registrada em 2021 no FDA para o tratamento de adultos com IC crônica sintomática e fração de ejeção inferior a 45% para reduzir o risco de morte cardiovascular e IC após hospitalização, ou reduzir a necessidade de uso de diuréticos intravenosos em pacientes ambulatoriais (2). Na EMA, a aprovação é para IC crônica sintomática em pacientes adultos com fração de ejeção reduzida, estabilizados após evento de descompensação recente com necessidade de terapia intravenosa (3). O medicamento foi avaliado pela NICE, porém, a agência não emitiu uma recomendação, visto que o fabricante não submeteu relatório de evidências (4).

O omecamtiv mecarbil é um ativador de miosina cardíaca, mecanismo de ação distinto em relação aos medicamentos disponíveis para o tratamento de IC no SUS (1). A tecnologia não possui registro para qualquer indicação clínica nas agências consideradas nessa análise (2,3,5). Em 2020, foi admitido no FDA para a modalidade de avaliação acelerada (*fast track*) para IC com fração de ejeção reduzida (5).

O nerucardin (rhNRG-1) é um ligante de neuregulina 1 recombinante que está em desenvolvimento clínico para pessoas com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. O estudo NCT03388593 está testando a eficácia do

medicamento em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e classes funcionais NYHA II-III. A previsão de conclusão deste estudo é em 2023 (6).

Os efeitos da semaglutida – um agonista do receptor do peptídeo símile ao glucagon 1 humano (GLP-1) – nos sintomas da insuficiência cardíaca serão avaliados no estudo NCT04788511. O ensaio clínico admitirá pessoas com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classes funcionais NYHA II-IV. A estimativa é de que o estudo seja concluído no primeiro semestre do ano de 2023 (7). O medicamento não possui registro em nenhuma das agências sanitárias consideradas nessa análise de MHT para a indicação clínica em comento (2,3,5).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A IC é a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no País. Nesse contexto, a diminuição da frequência de hospitalizações em pacientes com IC crônica e sintomáticos apesar de tratamento otimizado é uma vantagem. Dessa forma a adição de empagliflozina ao tratamento desses pacientes é segura e benéfica. O custo do tratamento, entretanto, é alto e, caso seja incorporada no valor proposto pelo demandante, causaria um incremento de custo ao SUS em relação à utilização de dapagliflozina, incorporada para a mesma indicação.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública de número 21/2022, durante o período de 12/05/2022 a 22/05/2022 e quatro pessoas se inscreveram. Os inscritos não deram seguimento ao processo preparatório.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 111ª Reunião Ordinária, no dia 03 de agosto de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de empagliflozina para o tratamento de adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II no SUS. Os membros da Conitec consideraram que o preço da tecnologia proposto pelo demandante causaria um impacto orçamentário substancial em relação a medicamento da mesma classe terapêutica utilizado para a mesma indicação e já incorporado ao SUS.

13. REFERÊNCIAS

1. Saúde. M da. PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2020. Aprova as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. [Internet]. 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2020/20210825_portaria-conjunta-17_diretrizes-brasileiras-icfer.pdf
2. Bula Jardiance - empagliflozina - Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. - [Internet]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=103670172>
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:1–8.
4. Schünemann H.; Brożek J; Guyatt G; Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. [Internet]. Updated Oc. 2013. Available from: Available from guidelinedevelopment.org/handbook
5. 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.

6. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr;22(4):713–22.
7. Jensen J, Omar M, Kistorp C, Poulsen MK, Tuxen C, Gustafsson I, et al. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2020 Oct;228:47–56.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;326–36.
9. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan;77(3):243–55.
10. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J.* 2021 Mar;42(13):1203–12.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Mar;77(11):1381–92.
12. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation.* 2021 Jan;143(4):310–21.
13. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021 Jan;143(4):337–49.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ [Internet].* 2017 Sep 21;358:j4008. Available from: <http://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008.abstract>
15. Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK, et al. Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec;76(23):2740–51.

16. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2021;516–25.
17. Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03448419 - This Study Tests Empagliflozin in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HF_rEF). The Study Looks at How Far Patients Can Walk in 6 Minutes and at Their Heart Failure Symptoms [Internet]. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448419>
18. Pan D, Xu L, Chen P, Jiang H, Shi D, Guo M. Empagliflozin in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 8, *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021. p. 683281.

Referências da seção de MHT

1. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
2. U S Food and Drug Administration [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>
3. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>
4. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE. NICE; [citado 29 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
5. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
6. Zensun Sci. & Tech. Co., Ltd. A Multi-center, Randomized, Double-blinded, Placebo Parallel Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Effect of Injectable Neucardin on the Mortality of Subjects With Chronic Systolic Heart Failure on Standard HF Therapy. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 abr [citado 28 de julho de 2022]. Report No.: NCT03388593. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03388593>
7. Novo Nordisk A/S. Effect of Semaglutide 2.4 mg Once Weekly on Function and Symptoms in Subjects With Obesity-related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 jun [citado 27 de julho de 2022]. Report No.: NCT04788511. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04788511>

14. ANEXOS

ANEXO 1 – Bases de dados consultadas e estratégias de busca

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

Figura 18 - Estratégia de busca utilizada pelo demandante.

Tabela 3 - Bases de dados consultadas e estratégias de busca utilizadas pela Secretaria Executiva da Conitec.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Número de registros recuperados em 17/05/2022
Pubmed (United States National Library of Medicine)	("cardiac failure*" [All Fields] OR "heart failure*" [All Fields] OR "heart failure" [All Fields] OR "myocardial failure*" [All Fields] OR "heart failure reduced ejection fraction" [All Fields] OR "reduced ejection fraction heart failure*" [All Fields] OR "systolic heart failure*" [All Fields] OR "cardiac decompensation" [All Fields] OR "heart decompensation" [All Fields] OR "myocardial decompensation" [All Fields] OR "heart insuff*" [All Fields] OR "cardiac insuff*" [All Fields] OR "myocardial insuff*" [All Fields] OR "decompensation heart" [All Fields] OR "heart failure right sided" [All Fields] OR "congestive heart failure" [All Fields] OR "heart failure congestive" [All Fields] OR "heart failure left sided" [All Fields] OR "cardio renal syndrome*" [All Fields] OR "cardio renal syndrome*" [All Fields] OR "reno cardiac syndrome*" [All Fields] OR "reno cardiac syndrome*" [All Fields] OR "cardiomyopath*" [All Fields] OR "myocardiopath*" [All Fields] OR "myocardial disease*" [All Fields] OR "secondary cardiomyopath*" [All Fields] OR "secondary myocardial disease*" [All Fields] OR "primary cardiomyopath*" [All Fields] OR "primary myocardial disease*" [All Fields] OR ("heart failure" [MeSH Terms] OR "heart failure, systolic" [MeSH Terms] OR "Cardiomyopathies" [MeSH Terms] OR "Cardio-Renal Syndrome" [MeSH Terms] OR "edema, cardiac" [MeSH Terms] OR	694

	"dyspnea, paroxysmal"[MeSH Terms])) AND ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) OR "BI 10773"[All Fields] OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields] OR "bi10773"[All Fields]) OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields] OR "BI 10773"[All Fields]) OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields] OR "jardiance"[All Fields]))	
EMBASE® (Elsevier®)	('heart failure with reduced ejection fraction'/exp OR 'systolic heart failure'/exp OR 'heart failure'/exp OR 'congestive heart failure'/exp OR 'cardiorenal syndrome'/exp OR 'cardiomyopathy'/exp OR 'congestive cardiomyopathy'/exp OR 'heart edema'/exp OR 'paroxysmal dyspnea'/exp OR 'cardiac failure' OR 'heart failure' OR 'heart-failure' OR 'myocardial failure' OR 'reduced ejection fraction heart failure' OR 'systolic heart failure' OR 'cardiac decompensation' OR 'heart decompensation' OR 'myocardial decompensation' OR 'heart insufficiency' OR 'cardiac insufficiency' OR 'myocardial insufficiency' OR 'heart failure, right sided' OR 'congestive heart failure' OR 'heart failure, congestive' OR 'heart failure, left sided' OR 'cardio renal syndrome' OR 'cardio-renal syndrome' OR 'reno-cardiac syndrome' OR 'reno cardiac syndrome' OR cardiomyopath OR myocardopath OR 'myocardial disease' OR 'secondary cardiomyopath' OR 'secondary myocardial disease' OR 'primary cardiomyopath' OR 'primary myocardial disease') AND ('empagliflozin'/exp OR empagliflozin OR bi10773 OR 'bi 10773' OR jardiance) AND ('article'/it OR 'review'/it)	1.311
Biblioteca Cochrane	"cardiac failure" or "heart failure" or "heart-failure" or "myocardial failure" or "reduced ejection fraction heart failure" or "systolic heart failure" or "cardiac decompensation" or "heart decompensation" or "myocardial decompensation" or "heart insufficiency" or "cardiac insufficiency" or "myocardial insufficiency" in Title Abstract Keyword AND empagliflozin OR bi10773 OR 'bi 10773' OR jardiance in Title Abstract Keyword	0
LILACS	("insuficiência cardíaca" or "heart failure" or "insuficiencia cardíaca" or "défaillance cardiaque" or "descompensação cardíaca" or "falência cardíaca" or "falência cardíaca congestiva" or "insuficiência cardíaca congestiva") AND (empagliflozin*)	294
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	"cardiac failure" or "heart failure" or "heart-failure" or "myocardial failure" or "reduced ejection fraction heart failure" or "systolic heart failure" or "cardiac decompensation" or "heart decompensation" or "myocardial decompensation" or "heart insufficiency" or "cardiac insufficiency" or "myocardial insufficiency" in Title Abstract Keyword AND empagliflozin OR bi10773 OR 'bi 10773' OR jardiance in Title Abstract Keyword	425

ANEXO 2 – DESCRIÇÃO DETALHADA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO PARECER

Estudo	População	Braços (intervenções e comparadores)	Desfechos	Resultados
<p>Packer <i>et al.</i>, 2020. Estudo clínico multicêntrico, controlado randomizado, duplo-cego, de fase 3. NCT03057977 (EMPEROR-Reduced). 20 países⁽⁵⁾.</p>	<p>Adultos de ambos os sexos majoritariamente caucasianos com média de idades entre 66,5 e 67,2 anos e insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$) com classe funcional entre II e IV por pelo menos 3 meses. Participantes em classe II -75%; em classe III 24,4% e classe IV 0,5 a 0,6%. Média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre $27,7 \pm 6,0$ e $27,2 \pm 6,1$. O número médio de indivíduos com diabetes foi de 49,8%. A maioria fazia uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina sem inibidor da neprilisina; antagonistas de receptores mineralocorticóides e betabloqueadores.</p> <p>Foram incluídos pacientes com alto risco de hospitalização e alta taxa de mortalidade, com baixa fração de ejeção e níveis altos da fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se a fração de ejeção (FE) fosse $\leq 30\%$, o nível de NT-proBNP deveria ser ≥ 600 pg/mL em pacientes sem fibrilação atrial e ≥ 1200 pg/mL em pacientes com fibrilação atrial; • Se a FE estivesse entre 31 e 35%, o nível de NT-proBNP deveria ser ≥ 1000 pg/mL em pacientes sem fibrilação atrial e ≥ 2000 pg/mL em pacientes com fibrilação atrial; • Se FE entre 36 e 40% os níveis deveriam ser ≥ 2500 pg/mL e ≥ 5000 pg/mL; • Se FE $\leq 40\%$, e o paciente esteve hospitalizado dentro dos 12 meses anteriores à triagem para o estudo, os níveis deveriam ser ≥ 600 pg/mL e ≥ 1200 pg/mL. 	<p>Após período de triagem de até 28 dias:</p> <p>Braço intervenção: empagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo mediano de 20 meses (n=1863);</p> <p>Braço controle: placebo uma vez ao dia associado a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo mediano de 20 meses (n=1867).</p>	<p>Primário: tempo até o primeiro evento: morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca.</p> <p>Secundário: hospitalizações por insuficiência cardíaca adjudicadas incluindo o primeiro e sucessivos eventos.</p> <p>Secundário: taxa de declínio da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) (variação entre a linha de base e final do estudo).</p> <p>Exploratório: mortalidade por todas as causas.</p> <p>Análise de segurança: qualquer evento adverso e eventos adversos sérios.</p>	<p>Primário: ocorreram eventos em 361 pacientes no grupo empagliflozina (19,4%) e em 462 pacientes no grupo placebo (24,7%). HR 0,75 IC 95% 0,65 a 0,86; $p < 0,001$. Morte por causas cardiovasculares: HR 0,92 (IC 95% 0,75 a 1,12). Hospitalizações por insuficiência cardíaca: HR 0,69 (IC 95% 0,59 a 0,81). NNT=19 para prevenção de um evento (IC 95% 13 a 37).</p> <p>Secundário: ocorreram 388 hospitalizações no grupo empagliflozina e 553 no grupo placebo. HR 0,70 IC 95% 0,58 a 0,85; $p < 0,001$.</p> <p>Secundário: taxa de declínio da função renal no grupo empagliflozina $-0,55$ mL por minuto por $1,73$ m² por ano vs. $-2,28$ mL por minuto por $1,73$ m² por ano, para o grupo placebo. Diferença de médias entre os grupos de $1,73$ mL por minuto por $1,73$ m² por ano (IC 95% 1,10 a 2,37; $p < 0,001$).</p> <p>Exploratório: morreram 249 pacientes no grupo empagliflozina (13,4%) e 266 pacientes no grupo placebo (14,2%). HR 0,92 IC 95% 0,77 a 1,10.</p> <p>Análise de segurança: pacientes com qualquer evento adverso: grupo empagliflozina 1420 (76,2%) e grupo placebo 1463 (78,5). Eventos adversos sérios: grupo empagliflozina 772 (41,4%) e grupo placebo 896 (48,1%).</p>

	<p>Em média 73% apresentaram uma fração de ejeção na linha de base menor que 30%. Em média 78,6% a 79,7% dos participantes apresentaram valor de NT-proBNP ≥ 1000 pg/mL.</p> <p>Foram admitidos participantes em uso de cardioversor desfibrilador implantável ou de terapia de ressincronização cardíaca.</p> <p>Principais critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histórico de infarto do miocárdio; ponte aorto-coronária ou outra cirurgia cardiovascular de grande porte; derrame; ataque isquêmico transitório no período de 90 dias antes da primeira visita; • Histórico ou indicação de transplante cardíaco; • Insuficiência cardíaca aguda descompensada; • Pressão arterial sistólica ≥ 180 mmHg na segunda visita; • Hipotensão sintomática e/ou pressão arterial sistólica < 100 mmHg; • Doença hepática; • Função renal comprometida, eGFR < 20 mL/min/1,73 m² ou com indicação de diálise; • Histórico de cetoacidose; • Em uso ou com histórico de uso de inibidores da SGLT-2 ou SGLT-1 e 2. 			<p>Eventos mais frequentes: hipotensão; hipotensão sintomática e depleção de volume.</p>
<p>Packer <i>et al.</i>, 2021. Estudo clínico multicêntrico, controlado randomizado, duplo-cego, de fase 3. NCT03057977 (EMPEROR-Reduced). 20 países. 2ª parte⁽⁶⁾.</p>	<p>Idem ao descrito acima</p>	<p>Após período de triagem de até 28 dias:</p> <p>Braço intervenção: empagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo mediano de 20 meses (n=1863);</p> <p>Braço controle: placebo uma vez ao dia associado a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo mediano de 20 meses (n=1867).</p>	<p>Secundário 1: tempo até o evento: morte por qualquer causa ou hospitalização por insuficiência cardíaca.</p> <p>Secundário 2: tempo até o evento: morte por qualquer causa ou hospitalização por causas cardiovasculares.</p> <p>Secundário 3: tempo até o evento: morte ou hospitalização por qualquer causa.</p> <p>Secundário 4: tempo até o evento: hospitalização por insuficiência cardíaca.</p>	<p>Secundário 1: ocorreram eventos em 407 pacientes no grupo empagliflozina (taxa anualizada- TA- de 17,8%) e em 512 pacientes no grupo placebo (TA 23,3%). HR 0,76 IC 95% 0,67 a 0,87; $p < 0,0001$.</p> <p>Secundário 2: ocorreram eventos em 556 pacientes no grupo empagliflozina (TA de 26,1%) e em 674 pacientes no grupo placebo (TA 33,4%). HR 0,78 IC 95% 0,70 a 0,87; $p < 0,0001$.</p> <p>Secundário 3: ocorreram eventos em 743 pacientes no grupo empagliflozina (TA de 38,4%) e em 860 pacientes no grupo</p>

			<p>Secundário 5: tempo até o evento: hospitalização por causas cardiovasculares.</p> <p>Secundário 6: tempo até o evento: hospitalização por qualquer causa.</p> <p>Secundário 7: número de hospitalizações por insuficiência cardíaca.</p> <p>Secundário 8: tempo até o evento: primeira hospitalização por insuficiência cardíaca que demanda cuidados intensivos.</p> <p>Secundário 9: tempo até o evento: total de hospitalizações por insuficiência cardíaca que demandam cuidados intensivos.</p> <p>Secundário 10: tempo até o evento: utilização de serviços de urgência e emergência pela piora da insuficiência cardíaca.</p>	<p>placebo (TA 47,3%). HR 0,81 IC 95% 0,74 a 0,90; p<0,0001.</p> <p>Secundário 4: 388 versus 553 - HR 0,70 IC 95% 0,58 a 0,85; p=0,0003.</p> <p>Secundário 5: 819 versus 999 - HR 0,78 IC 95% 0,67 a 0,91; p<0,0001.</p> <p>Secundário 6: 1364 versus 1570 - HR 0,85 IC 95% 0,75 a 0,95; p=0,007.</p> <p>Secundário 7: Pacientes hospitalizados uma vez por insuficiência cardíaca (160 versus 231), duas vezes (50 versus 61) e ≥3 vezes (36 versus 50).</p> <p>Secundário 8: HR 0,65 IC 95% 0,50 a 0,85; P=0,002, favorece empagliflozina.</p> <p>Secundário 9: HR 0,67 IC 95% 0,50 a 0,90; P=0,008, favorece empagliflozina.</p> <p>Secundário 10: primeira utilização de serviços de urgência/emergência HR 0,66 IC 95% 0,53 a 0,83; p=0,0004 e utilização total de serviços de urgência/emergência (HR 0,63 IC 95% 0,49 a 0,831; p=0,0004).</p>
<p>Jensen <i>et al.</i>, 2020. Estudo clínico controlado randomizado, duplo-cego, de fase 2. NCT03198585 (Empire HF). Dinamarca⁽⁷⁾.</p>	<p>Adultos com médias de idade entre 63 e 64 anos, em sua maioria do sexo masculino (83-87%) e caucasianos (97-99%). Diagnosticados com insuficiência cardíaca crônica classes funcionais entre I e III (76% classe II).</p> <p>A fração de ejeção ventricular média foi de 30% e os níveis de NT-proBNP (pg/mL) entre 582 e 605 (mediana).</p> <p>Cerca de 15 a 20% eram diagnosticados com diabetes tipo 2 e faziam tratamento regular há pelo menos 30 dias.</p> <p>A maioria fazia uso de IECA, BRA ou sacubitril-valsartana (95%) e betabloqueadores (96%).</p>	<p>Braço intervenção: empagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo de 12 semanas (n=95);</p> <p>Braço controle: placebo uma vez ao dia associado a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo de 12 semanas (n=95).</p>	<p>Primário: Diferença na variação (linha de base para 12 semanas) dos níveis de pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) entre os grupos.</p> <p>Secundário: Diferença na variação do nível de atividades diárias e do estado de saúde por meio do instrumento <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ). O nível de atividade foi avaliado por acelerômetro, afixado aos pacientes.</p> <p>Segurança: infecção do trato urinário; hipoglicemia, fraturas; cetoacidose; amputação; gangrena de Fournier, eventos tromboembólicos; hospitalização</p>	<p>Primário: empagliflozina: na linha de base: mediana (amplitude interquartil - AIQ) 582 (304-1020) pg/mL e em 12 semanas 478 (281-961) pg/mL. Placebo: linha de base: 605 (322-1070) pg/mL e em 12 semanas 520 (267-1075) pg/mL. Taxa de variação empagliflozina/placebo 0,98; IC 95% 0,82 a 1,11; p=0,7.</p> <p>Secundário: nível de atividade: empagliflozina: na linha de base: média (DP) 1365 (391) counts e em 12 semanas 1310 (324) counts. Placebo: na linha de base: 1335 (370) counts e em 12 semanas 1330 (358) counts. Diferença de médias</p>

	<p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em tratamento otimizado para insuficiência cardíaca; • Fração de ejeção $\leq 0,40$; • eGFR > 30 mL/min/1,73 m²; • IMC < 45 kg/m²; • Classe NYHA I-III; • HbA1C 6,5-10%. <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em terapia de ressincronização cardíaca < 90 dias; • Doença valvar não controlada; • Uso de metolazona; • Classe NYHA IV • Idade > 85 anos • Demência; • Internação por insuficiência cardíaca < 30 dias; • Internação por hipoglicemia < 12 meses; • Taquicardia ventricular sustentada; • Hipotensão sintomática e pressão arterial sistólica < 95 mmHg; • Incapaz de realizar teste de esforço; • Imobilização. 		<p>com depleção de volume e hospitalização com falência renal aguda.</p>	<p>(empagliflozina versus placebo): $-26,0$ counts IC 95% $-88,0$ a $36,0$; $p=0,4$. Estado de saúde: empagliflozina: na linha de base (média (PD) pontuação no questionário) $75,6$ ($18,3$) e em 12 semanas $77,6$ ($17,6$). Placebo: linha de base $74,9$ ($17,8$) e em 12 semanas $76,8$ ($19,8$). Diferença de médias (empagliflozina versus placebo) $0,8$; IC 95% $-2,3$ a $3,9$, $p=0,6$.</p> <p>Segurança: Infecção do trato urinário (número e porcentagem): empagliflozina 4 ($4,2$) e placebo ($3,2$); infecção genital: 3 ($3,2$) vs. 5 ($5,3$); hipoglicemia: 1 ($1,1$) vs. 1 ($1,1$); fratura: 0 ($0,0$) vs. 1 ($1,1$); hospitalização por IC: 1 ($1,1$) vs. 0 ($0,0$) e morte: 0 ($0,0$) vs. 0 ($0,0$).</p>
<p>Omar <i>et al.</i>, 2020. Estudo clínico controlado randomizado, duplo-cego, de fase 2. NCT03198585 (Empire HF). Dinamarca. 2ª parte⁽¹⁵⁾.</p>	<p>Idem acima</p>	<p>Braço intervenção: empagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo de 12 semanas ($n=35$);</p> <p>Braço controle: placebo uma vez ao dia associado a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo de 12 semanas ($n=35$).</p>	<p>Primário: monitorização hemodinâmica invasiva em descanso. Variação da razão entre pressão de oclusão da artéria pulmonar (pressão de enchimento do ventrículo esquerdo) e índice cardíaco (POAP/IC) após 12 semanas de tratamento.</p> <p>Secundário: diferença entre os grupos na variação de POAP/IC e seus componentes em todos os estágios do exercício após 12 semanas de tratamento.</p>	<p>Primário: variação da razão POAP/IC no grupo empagliflozina após 12 semanas em relação à linha de base $-0,86$ mmHg/L/min/m²; IC 95% $-1,71$ a $-0,02$ mm Hg/L/ min/m²; $p=0,045$. No grupo placebo $-0,37$ mmHg/L/min/m²; IC 95% $-1,21$ a $0,47$ mmHg/L/min/m²; $p=0,39$. Variação média em relação ao placebo $-0,49$ mmHg/L/min/m²; IC 95% $-1,68$ a $0,70$ mmHg/L/min/m²; $p=0,42$.</p> <p>Secundário: POAP de pico: grupo empagliflozina $-4,14$ (IC 95% $-6,86$ a $-1,42$) $p=0,003$; grupo</p>

				<p>placebo -0,64 (IC 95% -3,32 a 2,04) p=0,640. Variação média em relação ao placebo -3,50 (IC 95% -7,32 a 0,32) p=0,073.</p> <p>IC de pico: grupo empagliflozina -0,003 (IC 95% -0,27 a 0,27) p=0,982; grupo placebo 0,10 (IC 95% -0,17 a 0,36) p=0,489. Variação média em relação ao placebo 0,10 (IC 95% -0,28 a 0,48) p=0,613.</p> <p>POAP/IC de pico: grupo empagliflozina -0,42 (IC 95% -1,48 a 0,64) p=0,437; grupo placebo -0,27 (IC 95% -1,31 a 0,77) p=0,609. Variação média em relação ao placebo -0,15 (IC 95% -1,63 a 1,34) p=0,846.</p> <p>POAP em todos os estágios do exercício: grupo empagliflozina -3,38 (IC 95% -4,48 a -2,28) p<0,001; grupo placebo -0,98 (IC 95% -2,09 a 0,13) p=0,083. Variação média em relação ao placebo -2,40 (IC 95% -3,96 a -0,84) p=0,003.</p> <p>IC em todos os estágios do exercício: grupo empagliflozina -0,05 (IC 95% 0,21 a -0,11) p=0,555; grupo placebo 0,04 (IC 95% -0,21 a 0,20) p=0,630. Variação média em relação ao placebo -0,09 (IC 95% -0,14 a 0,32) p=0,448.</p> <p>POAP/IC em todos os estágios do exercício: grupo empagliflozina -0,61 (IC 95% -0,99 a -0,24) p=0,001; grupo placebo -0,32 (IC 95% -0,69 a 0,06) p=0,096. Variação média em relação ao placebo -0,30 (IC 95% -0,83 a 0,23) p=0,271.</p>
<p>Lee <i>et al.</i>, 2021. Estudo clínico multicêntrico controlado randomizado, duplo-cego de fase 4. Escócia. NCT03485092 (SUGAR-DM-HF)⁽¹⁶⁾.</p>	<p>Adultos com média de idade 68,7 (±11,1) anos, em sua maioria do sexo masculino (73,3%). Diagnosticados com insuficiência cardíaca crônica classes funcionais entre II e IV (77,1% classe II). A fração de ejeção ventricular média foi de 32,5 (±9,8) e a mediana do nível de NT-proBNP (pg/mL) de 466 com amplitude interquartil de 177 a 1120.</p>	<p>Braço intervenção: empagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo de 36 semanas (n=52);</p> <p>Braço controle: placebo uma vez ao dia associado a tratamento para insuficiência</p>	<p>Primário 1: diferença entre grupos na variação média do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSF) / área de superfície corporal após 36 semanas de tratamento.</p>	<p>Primário 1: variação média no grupo empagliflozina: -7,9 (±11,8) mL/m² e de -1,5 (±11,13) no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de -6,0 (IC 95% -10,8 a -1,2); p=0,015.</p> <p>Primário 2: variação média no grupo empagliflozina: -0,05 (±1,57) mL/m² e de -</p>

<p>Cerca de 78,1% eram diagnosticados com diabetes tipo 2 e 21,9% com pré-diabetes e faziam tratamento regular com metformina (75,4%) e/ou sulfonilureia (41%).</p> <p>Cerca de 50% com histórico de hospitalização prévia por insuficiência cardíaca.</p> <p>A maioria fazia uso de IECA, BRA ou sacubitril-valsartana (95,2%) e betabloqueadores (91,4%).</p> <p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca com fração de ejeção $\leq 0,40$ no momento da triagem, NYHA classes II a IV; • Em tratamento otimizado para insuficiência cardíaca com IECA, BRA ou sacubitril-valsartana (95,2%) e betabloqueadores por pelo menos 4 semanas antes do início do estudo; • Diabetes tipo 2 (HbA1c ≤ 97 mmol/mol ($\leq 11\%$), com controle de dieta ou tratamento otimizado por pelo menos 6 semanas antes do início do estudo) ou pré-diabetes (HbA1c 39-47 mmol/mol (5,7-6,4%)). <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes tipo 1; • Cetoacidose diabética; • Uso de insulina no período de um ano após o diagnóstico de diabetes; • Histórico de pancreatite aguda ou crônica e em tratamento com insulina para diabetes ou nível de peptídeo-C baixo; • eGFR < 30 mL/min/1,73 m²; • Fibrilação/flutter atrial persistente ou permanente; • Síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral ou cirurgia no último mês; • Índice de massa corporal > 52 kg/m²; • Doença hepática (definida por alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina $> 3x$ limite superior do normal); 	<p>cardíaca por tempo de 36 semanas (n=53).</p>	<p>Primário 2: <i>strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo após 36 semanas de tratamento.</p> <p>Secundário 1: parâmetros adicionais obtidos da ressonância magnética cardíaca.</p> <p>Secundário 2: intensificação de diuréticos.</p> <p>Secundário 3: avaliação de sintomas pelo instrumento <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score</i> (KCCQ-TSS).</p> <p>Secundário 4: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M).</p> <p>Secundário 5: número de linhas B e ultrassom de pulmão (congestão pulmonar).</p>	<p>0,18 ($\pm 1,49$) no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de 0,35 (IC 95% -0,25 a 0,95); $p=0,25$.</p> <p>Secundário 1: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF) / área de superfície corporal: variação média no grupo empagliflozina: -9,0 ($\pm 12,4$) mL/m² e de -0,4 ($\pm 14,1$) no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de -8,2 (IC 95% -13,7 a -2,6); $p=0,004$.</p> <p>Fração de ejeção do ventrículo esquerdo: variação média no grupo empagliflozina: 1,8% ($\pm 5,7$) e de 1,2% ($\pm 3,8$) no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de 0,3 (IC 95% -1,7 a 2,3); $p=0,75$.</p> <p>Índice da massa ventricular esquerda: variação média no grupo empagliflozina: -2,7 ($\pm 6,1$) g/m² e de -1,3 ($\pm 7,3$) no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de -1,9 (IC 95% -4,7 a 0,8); $p=0,17$.</p> <p>Índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo: variação média no grupo empagliflozina: 1,0% ($\pm 3,8$) e de 1,1 ($\pm 3,3$) no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de -0,2 (IC 95% -1,7 a 1,2); $p=0,76$.</p> <p>Volume atrial esquerdo: variação média no grupo empagliflozina: -1,9 ($\pm 8,5$) mL/m² e de -0,7 ($\pm 12,1$) no grupo placebo. Diferença entre os grupos após 36 semanas foi de -2,4 (IC 95% -6,5 a 1,8); $p=0,26$.</p> <p>Secundários 2, 3, 4 e 5: sem diferença estatística entre os grupos.</p>
---	---	--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia bariátrica nos últimos dois anos e outras cirurgias gastrointestinais que induzam má absorção crônica; • Qualquer condição com expectativa de vida <2 anos; • Malignidade ativa que requer tratamento (exceto tratamento exitoso de carcinoma de células basais ou escamosas tratadas com sucesso, terapia hormonal adjuvante para câncer de mama ou próstata); • Discrasias sanguíneas ou quaisquer distúrbios que causem hemólise; • Uso de esteroides sistêmicos dentro de 6 semanas antes do início do estudo; • Qualquer distúrbio endócrino não controlado, exceto diabetes tipo 2 ou pré-diabetes; • Uso de inibidor do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2) (atual ou anterior). 			
<p>Santos-Gallego <i>et al.</i>, 2021. Estudo clínico controlado randomizado, duplo-cego de fase 4. Estados Unidos. NCT03485222 (EMPA-TROPISM)⁽⁹⁾.</p>	<p>Adultos com média de idade 62 ($\pm 12,1$) anos, em sua maioria hispânicos ou latinos (50%) do sexo masculino (64%). Diagnosticados com insuficiência cardíaca crônica classes funcionais entre II e III. A fração de ejeção ventricular média foi de 36% (± 8). 42% faziam uso de IECA ou BRA; 43% de sacubitril-valsartana; 88% de betabloqueadores e 55% de diuréticos de alça.</p> <p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos com idade entre 18 e 85 anos com capacidade de deambulação; • Insuficiência cardíaca com fração de ejeção $\leq 0,50$ diagnosticada pelo menos 6 meses antes ao início do estudo; • Classes funcionais NYHA II a III; • Em tratamento otimizado para insuficiência cardíaca por pelo menos 3 meses antes do início do estudo; 	<p>Braço intervenção: empagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo de 6 meses (n=42);</p> <p>Braço controle: placebo uma vez ao dia associado a tratamento para insuficiência cardíaca por tempo de 6 meses (n=42).</p>	<p>Primário: diferença entre grupos na variação média do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e sistólico final do ventrículo esquerdo após 6 meses. Exame por ressonância magnética.</p> <p>Secundário 1: diferença entre grupos em relação consumo de oxigênio de pico (VO₂pico), medido por teste cardiopulmonar de exercício (TCPE).</p> <p>Secundário 2: diferença entre grupos na variação da massa do ventrículo esquerdo.</p> <p>Secundário 3: diferença entre grupos na fração de ejeção do ventrículo esquerdo.</p> <p>Secundário 4: diferença entre grupos na variação do índice de esfericidade.</p> <p>Secundário 5: diferença entre grupos na variação da eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (OUES).</p>	<p>Primário: variação média do volume diastólico final do ventrículo esquerdo: -25,1 \pm26,0 mL vs. 1,5 \pm25,4 mL para empagliflozina vs. placebo, respectivamente; p <0,001. 63</p> <p>Variação média do volume sistólico final do ventrículo esquerdo: -26,6 \pm20,5 mL vs. -0,5 \pm21,9 mL para empagliflozina vs. placebo, respectivamente; p <0,001.</p> <p>Secundário 1: Consumo de oxigênio de pico: 1,1 \pm2,6 mL/min/kg vs. -0,5 \pm1,9 mL/min/kg para empagliflozina vs. placebo; p=0,017. 63</p> <p>Secundário 2: variação da massa do ventrículo esquerdo: -17,8 \pm31,9 g vs. 4,1 \pm13,4 g para empagliflozina vs. placebo; p<0,001.</p> <p>Secundário 3: fração de ejeção do ventrículo esquerdo: 6 \pm4,2 vs. -0,1 \pm3,9</p>

	<p>Crítérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histórico de diabetes; • eGFR <45 mL/min/1,73 m²; • Síndrome coronariana aguda ou cirurgia nos últimos 3 meses; • Câncer ou quaisquer outras condições que envolvam risco de vida; • Pancreatite; • Uso de medicamentos inotrópicos parenterais; • Pressão sanguínea sistólica <90 mmHg. 		<p>Secundário 6: diferença entre grupos na variação da eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono (VE/VCO₂slope).</p> <p>Secundário 7: diferença entre grupos na variação dos resultados em teste da caminhada de seis minutos (TC6).</p> <p>Secundário 8: qualidade de vida relacionada à saúde pelo questionário QoL (KCCQ-12).</p>	<p>para empagliflozina vs. placebo; p<0,001.64</p> <p>Secundário 4: variação do índice de esfericidade: -0,1 ±0,08 g vs. 0,01 ±0,08 g para empagliflozina vs. placebo; p<0,001.</p> <p>Secundário 5: variação da eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (OUES): 111 ±267 vs. -145 ±318 para empagliflozina vs. placebo; p<0,01.</p> <p>Secundário 6: variação da eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono (VE/VCO₂slope): -1,2 ±3,4 vs. 0,5 ±3,9, para empagliflozina vs. placebo; p=0,09.64</p> <p>Secundário 7: variação dos resultados em teste da caminhada de seis minutos (TC6): 81 ±64 m vs. -35 ±68 m para empagliflozina e placebo, respectivamente; p<0,001.64.</p> <p>Secundário 8: variação da qualidade de vida relacionada à saúde pelo questionário QoL (KCCQ-12): 21 ±1864 vs. 1,9 ±15 para empagliflozina e placebo, respectivamente; p<0,001.</p>
<p>Damman <i>et al.</i>, 2021. Estudo clínico multicêntrico, controlado randomizado, duplo-cego de fase 3. Alemanha, Bélgica, Canadá, China, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos, Holanda, Hungria, Itália, Estados Unidos, Japão, Noruega, Polônia, República Tcheca e Suécia. NCT04157751 (EMPULSE)⁽⁶⁾.</p>	<p>Adultos com medianas de idades (grupos placebo e intervenção – mediana – amplitude interquartil – AIQ) entre 70 (59–78) e 71 (62–78) anos, em sua maioria caucasianos (76,2 a 79,6%) do sexo masculino (64,9 a 67,5%). Internados por descompensação de insuficiência cardíaca crônica (66,8 a 67,2%) ou após episódio agudo de IC (32,8 a 33,2%). A maioria tinha fração de ejeção ≤40% (64,9 a 68,7%). 70% faziam uso de IECA ou BRA ou sacubitril-valsartana; 78,5 a 80,4% de betabloqueadores e 77 a 87,9% de diuréticos de alça.</p>	<p>Braço intervenção: empagliflozina 10 mg uma vez ao dia (n=265);</p> <p>Braço controle: placebo uma vez ao dia (n=265).</p>	<p>Primário: benefício clínico após 90 dias (desfecho composto): tempo até mortalidade por todas as causas; número de eventos relacionados à IC; tempo até o primeiro evento relacionado à IC e diferença de pelo menos 5 pontos, após 90 dias, em relação à linha de base na pontuação do questionário KCCQ-TSS de qualidade de vida.</p> <p>Secundário 1: tempo até morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca.</p>	<p>Primário: benefício clínico após 90 dias: <i>Win ratio</i> 1,36 (IC 95% 1,09 a 1,68); p=0,0054.</p> <p>Secundário 1: tempo até morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca: HR 0,69 (IC 95% 0,45–1,08).</p> <p>Secundário 2: variação na pontuação do questionário KCCQ-TSS após 90 dias: Dif. Méd. 4,45 (IC 95% 0,32–8,59).</p> <p>Secundário 3: resposta a diuréticos depois de 15 e 30 dias de tratamento:</p>

	<p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalização por diagnóstico primário de insuficiência cardíaca aguda (de novo ou descompensação de IC crônica), independentemente da fração de ejeção (FE). Pacientes deveriam ter sintomas de IC no momento da internação. Evidência de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE, FE reduzida ou preservada) conforme leitura local preferencialmente realizada durante a hospitalização atual ou nos 12 meses anteriores à randomização. Os pacientes deveriam ser randomizados pelo menos nas primeiras 24 horas e no máximo nos 5 dias após a internação, o mais cedo possível após a estabilização e permanência no hospital. Os pacientes deveriam preencher os seguintes critérios médicos enquanto permaneciam no hospital: PAS \geq100mm Hg e nenhum sintoma de hipotensão nas 6 horas anteriores à randomização, sem aumento na dose de diuréticos intravenosos nas 6 horas antes da randomização, sem uso de vasodilatadores intravenosos, incluindo nitratos, nas últimas 6 horas antes da randomização e sem uso de drogas inotrópicas nas 24 horas anteriores à randomização. NT-proBNP elevado de \geq1600 pg/mL ou BNP \geq400 pg/mL, de acordo com o laboratório local, para pacientes sem fibrilação atrial (FA); ou NT-proBNP elevado \geq2400 pg/mL ou BNP \geq600 pg/mL para pacientes com FA. A medida deveria ser feita durante a internação atual ou nas 72 horas anteriores. O episódio de IC que levou à hospitalização deve ter sido tratado com uma dose mínima única de 40 mg de furosemida I.V. ou equivalente. 		<p>Secundário 2: variação na pontuação do questionário KCCQ-TSS após 90 dias.</p> <p>Secundário 3: resposta a diuréticos depois de 15 e 30 dias de tratamento.</p> <p>Secundário 4: concentração de NT-proBNP em 30 dias de tratamento.</p> <p>Secundário 5: dias vivo e fora do hospital</p> <p>Secundário 6: ocorrência de hospitalização por IC nos 30 dias após dispensa hospitalar</p>	<p>Após 15 dias: Dif. Méd. -2,31 (IC 95% -3,77 a -0,85);</p> <p>Após 30 dias: Dif. Méd. -2,79 (-5,03 a -0,54).</p> <p>Secundário 4: concentração de NT-proBNP em 30 dias de tratamento: razão da média geométrica 0,90 (IC 95% 0,82 a 0,98);</p> <p>Secundário 5: dias vivo e fora do hospital</p> <p>Porcentagem de dias vivo e fora do hospital do início do uso de empagliflozina até 30 dias depois da dispensa hospitalar: Dif. Méd. 0,47 (-2,97 a 3,91);</p> <p>Porcentagem de dias vivo e fora do hospital do início do uso de empagliflozina até 90 dias depois da dispensa hospitalar: Dif. Méd. 1,76 (-1,91 a 5,43).</p> <p>Secundário 6: ocorrência de hospitalização por IC nos 30 dias após dispensa hospitalar: OR 1,179 (IC 95% 0,534 a 2,601);</p>
--	--	--	--	---

Critérios de exclusão:

- Choque cardiogênico;
- Hospitalização atual por insuficiência cardíaca aguda desencadeada principalmente por embolia pulmonar, acidente vascular cerebral (AVC) ou infarto agudo do miocárdio (IAM).
- Hospitalização atual para insuficiência cardíaca aguda e não por sobrecarga de volume.
- Ter sido submetido às seguintes intervenções nos últimos 30 dias anteriores à randomização ou planejamento de utilização durante o estudo: cirurgia cardíaca de grande porte, implantação da válvula aórtica transcater - TAVI, ou PCI, ou Mitraclip; implantação de dispositivo de terapia de ressincronização cardíaca (TRC); implantação de suporte mecânico cardíaco; procedimento de revascularização na doença arterial carótida (*stent* ou cirurgia).
- Síndrome coronariana aguda / infarto do miocárdio, derrame ou ataque isquêmico transitório (AIT) nos últimos 90 dias antes da randomização.
- Receptor ou listado para transplante cardíaco com expectativa de receber um transplante durante o curso deste estudo, indicação de cuidados paliativos para IC, em uso de dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD) ou balão intra-aórtico (IABP) ou qualquer outro tipo de suporte circulatório mecânico, pacientes em ventilação mecânica.
- Doença valvular cardíaca primária grave não corrigida com indicação para cirurgia ou intervenção durante o curso do estudo
- Função renal prejudicada, definida como eGFR <20 mL/min/1,73 m² medida durante a internação (última medição do laboratório

	<p>local antes da randomização) ou que requer diálise.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus tipo 1 (T1DM). • História da cetoacidose, incluindo cetoacidose diabética (CAD). 			
<p>Estudo NCT03448419 (EMPERIAL – reduced,2021). Estudo clínico multicêntrico, controlado randomizado, duplo-cego de fase 3⁽¹⁷⁾.</p>	<p>Adultos com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção reduzida com média de idade de 69 anos ($\pm 10,2$) e em sua maioria do sexo masculino (74,4%).</p> <p>Crêterios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP elevado: >450 pg/mL para pacientes sem fibrila�o atrial (FA) ou NTproBNP >600 pg/mL para pacientes com FA conforme analisado no laboratório central na 1� visita; • Os pacientes devem estar clinicamente estáveis e em tratamento otimizado com IECA, BRA, β-bloqueador, diuréticos orais, sacubutril/valsartana ou ivabradina), consistente com as diretrizes CV prevalentes por pelo menos 4 semanas antes para a 1� visita 1 (triagem); • Clinicamente estável na randomiza�o, sem sinais de descompens�o da insuficiência card�cia (conforme julgamento do investigador). 	<p>Braço interven�o: empagliflozina 10 mg uma vez ao dia (n=156);</p> <p>Braço controle: placebo uma vez ao dia (n=156).</p>	<p>Primário: teste de caminhada de 6 minutos após 12 semanas de tratamento.</p> <p>Secundário 1: varia�o da linha de base na pontua�o total no questionário <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i>.</p> <p>Secundário 2: varia�o da linha de base na pontua�o para dispneia no <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i>.</p> <p>Secundário 3: teste de caminhada de 6 minutos após 6 semanas de tratamento.</p> <p>Secundário 4: varia�o da linha de base nos sintomas de congestão após 12 semanas de tratamento.</p>	<p>Primário: teste de caminhada de 6 minutos após 12 semanas de tratamento: Dif. M�d. -4,0 (IC 95% -16,0 a 6,0); p=0,4236.</p> <p>Secundário 1: Dif. M�d. 3,13 (IC 95% 0,00 a 7,29); p=0,8993.</p> <p>Secundário 2: Dif. M�d. 0,10 (IC 95% -0,20 a 0,40); p=0,4702.</p> <p>Secundário 3: Dif. M�d. 0,00 (IC 95% -9,0 a 9,0); p0,9830.</p> <p>Secundário 4: Dif. M�d. ajustada -0,31 (IC 95% -0,53 a -0,09)</p>

ANEXO 3 – RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS PARA CADA DESFECHO (RoB 2)

1. DESFECHO – Mortalidade por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca

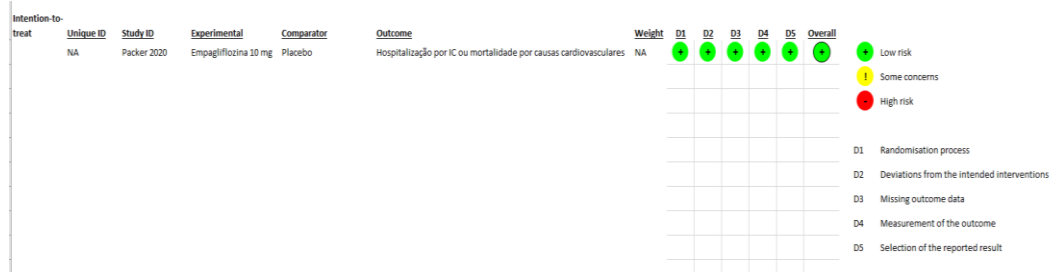


Figura 19 - Risco de viés para o desfecho mortalidade por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC. Estudo de Packer *et al.*, 2020.

2. DESFECHO – Hospitalizações por insuficiência cardíaca adjudicadas

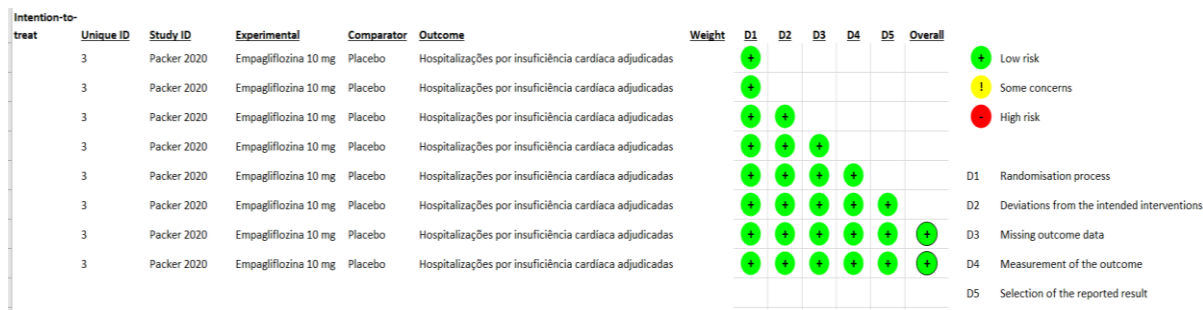


Figura 20 - Risco de viés para o desfecho hospitalizações por insuficiência cardíaca adjudicadas. Estudo de Packer *et al.*, 2020

3. DESFECHO – Hospitalizações por causas cardiovasculares

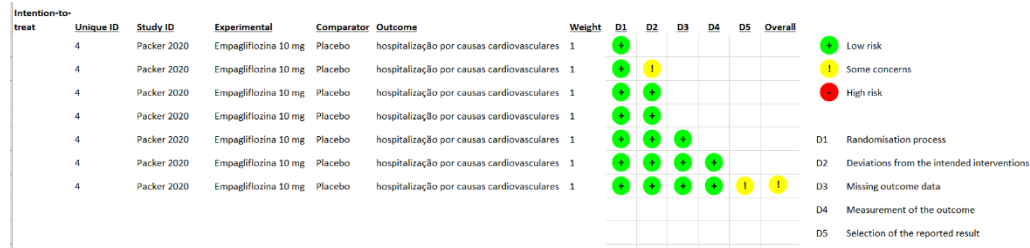


Figura 21 - Risco de viés para o desfecho hospitalizações por causas cardiovasculares. Estudo de Packer *et al.*, 2021

4. DESFECHO – Hospitalizações por qualquer causa

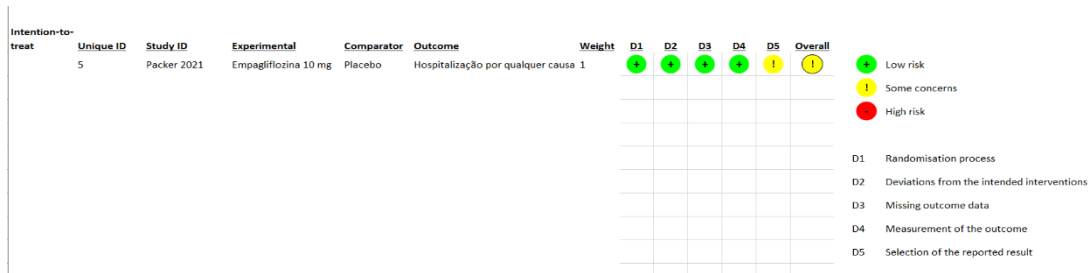


Figura 22 - Risco de viés para o desfecho hospitalizações por qualquer causa. Estudo de Packer *et al.*, 2021

5. DESFECHO – Mortalidade por causas cardiovasculares

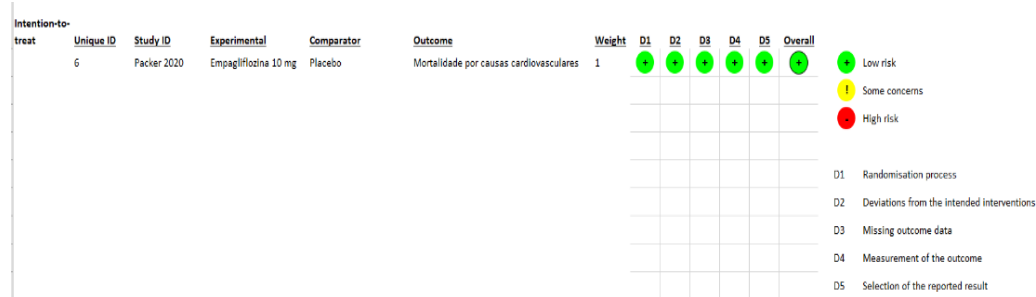


Figura 23 - Risco de viés para o desfecho mortalidade por causas cardiovasculares. Estudo de Packer *et al.*, 2020

6. DESFECHO – Mortalidade por todas as causas



Figura 24 - Risco de viés para o desfecho mortalidade por todas as causas. Estudo de Packer *et al.*, 2020

7. DESFECHO – Eventos adversos sérios

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
	NA	Packer 2020	Empagliflozina	Placebo	Eventos adversos sérios	1	+	+	+	+	+	+

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

Figura 25 - Risco de viés para o desfecho eventos adversos sérios. Estudo de Packer *et al.*, 2020

ANEXO 4 – QUALIDADE DA EVIDÊNCIA - GRADE

Empagliflozina comparado a placebo para insuficiência cardíaca

Bibliografia: Packer *et al.*, 2020 e Packer *et al.*, 2021

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza sobre as evidências	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com empagliflozina		Risco com placebo	Diferença de risco com empagliflozina

Eventos adversos sérios (seguimento: mediana 16 meses)

3726 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	896/1863 (48.1%)	772/1863 (41.4%)	RR 0.86 (0.80 para 0.93)	481 por 1000	67 menos por 1000 (de 96 menos para 34 menos)
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	------------------	------------------	------------------------------------	--------------	---

Mortalidade por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca (seguimento: mediana 16 meses)

3726 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	462/1863 (24.8%)	361/1863 (19.4%)	HR 0.75 (0.65 para 0.86)	248 por 1000	56 menos por 1000 (de 79 menos para 31 menos)
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	------------------	------------------	------------------------------------	--------------	---

Hospitalizações por insuficiência cardíaca adjudicadas (seguimento: mediana 16 meses)

3726 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	553/1863 (29.7%)	388/1863 (20.8%)	HR 0.70 (0.58 para 0.85)	297 por 1000	78 menos por 1000 (de 112 menos para 38 menos)
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	------------------	------------------	------------------------------------	--------------	--

Hospitalizações por causas cardiovasculares (seguimento: mediana 16 meses)

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
3726 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	999/1863 (53.6%)	819/1863 (44.0%)	HR 0.78 (0.67 para 0.91)	536 por 1000	85 menos por 1000 (de 134 menos para 33 menos)
Hospitalização por qualquer causa (seguimento: mediana 16 meses)											
3366 (1 ECR)	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	1570/1683 (93.3%)	1364/1683 (81.0%)	HR 0.85 (0.75 para 0.95)	933 por 1000	34 menos por 1000 (de 65 menos para 10 menos)
Mortalidade por causas cardiovasculares (seguimento: mediana 16 meses)											
2736 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	202/1368 (14.8%)	187/1368 (13.7%)	HR 0.92 (0.75 para 1.12)	148 por 1000	11 menos por 1000 (de 35 menos para 16 mais)
Mortalidade por todas as causas (seguimento: mediana 16 meses)											
2736 (1 ECR)	muito grave ^d	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	266/1368 (19.4%)	249/1368 (18.2%)	HR 0.92 (0.77 para 1.10)	194 por 1000	14 menos por 1000 (de 41 menos para 17 mais)

CI: Intervalo de confiança; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Razão de riscos

1.1.1.1 Explicações

- As hospitalizações foram classificadas em cardiovasculares e não cardiovasculares segundo a discricionarietà do avaliador local. O desfecho não foi adjudicado.
- As hospitalizações foram classificadas em cardiovasculares e não cardiovasculares segundo a discricionarietà do avaliador local. O desfecho não foi adjudicado
- O intervalo de confiança aponta para duas direções de efeito.
- Trata-se de desfecho exploratório.

