Nota Técnica 242154

Data de conclusão: 23/07/2024 12:29:13

Paciente

Idade: 79 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Capão do Cipó/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana.

Tecnologia 242154

CID: E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: EMPAGLIFLOZINA

Via de administração: VO

Posologia: empagliflozina 25 mg, tomar 1cp 1x/dia. Contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o tratamento do DM2, o SUS disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A empagliflozina é um antidiabético oral que inibe a ação do transportador SGLT2 (do inglês, sodium glucose linked transporter) nos túbulos proximais dos rins. Essa inibição promove maior excreção de glicose urinária, reduzindo a glicemia, promovendo perda de peso e reduzindo a retenção de fluidos. Esta classe apresenta baixo risco de hipoglicemia e pode ser combinada com todas as outras classes de antidiabéticos orais, e também com insulina (5,6).
O grau de redução da HbA1c para esta classe farmacológica é de aproximadamente 1%, com eficácia semelhante entre os três representantes desta classe disponíveis no Brasil (empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina), seja em pacientes usando somente metformina ou em associação com outros medicamentos antidiabéticos, inclusive insulina (6,7).
O maior estudo que avaliou o uso da empagliflozina em pacientes com DM2 foi o estudo EMPA-REG (8). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, de não inferioridade, com objetivo principal de avaliar se a empagliflozina seria segura do ponto de vista cardiovascular. Este estudo faz parte de uma exigência regulatória da Food and Drug Administration (FDA), agência americana que regula a aprovação de medicamentos. Foram randomizados 7.020 pacientes com DM2 não controlado e com doença cardiovascular conhecida ou com alto risco para doença cardiovascular, para uso de empagliflozina (n=4.687) ou placebo (n=2.333). O desfecho primário foi um combinado de morte por causa cardiovascular, IAM ou AVC não fatal. Após acompanhamento médio de 3,1 anos, esse desfecho aconteceu em 490 pacientes usando empagliflozina (10,5%) e 282 dos pacientes usando placebo (12,1%), com razão de risco (RR) de 0,86 e intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,74 a 0,99. Esse resultado levou à conclusão de que a empagliflozina é segura do ponto de vista cardiovascular em pacientes com DM2 (não aumenta a incidência de doença cardiovascular) e pode reduzir em 14% esse desfecho combinado, com um número de pacientes necessário para tratar para reduzir um desfecho (NNT) de 63. Além disso, análises adicionais mostraram uma redução de 38% do risco de mortalidade (RR de 0,62; IC95% 0,49 a 0,77).
Algumas limitações deste estudo devem ser ressaltadas. Primeiro, trata-se de um estudo que avaliou a empagliflozina contra placebo em pacientes com DM2 não adequadamente controlados. Dessa forma, não é possível afirmar se o benefício observado no estudo seria mantido quando comparada com outro medicamento que também diminuísse os níveis de glicose (outra classe de antidiabético). Além disso, praticamente todos os pacientes incluídos neste estudo (99%) apresentavam doença cardiovascular estabelecida, constituindo-se em um grupo de alto risco para novos eventos.
Dentre os efeitos adversos dessa classe farmacológica, os mais frequentes são o aumento de infecções genitais por fungos (candidíase vulvovaginal) e infecções urinárias, com incidência aproximada de 9%, geralmente não complicadas e com resolução com tratamento usual (antibióticos e/ou antifúngicos) (6). Há também aparente risco aumentado de amputações, principalmente para a canagliflozina (incidência rara, aproximadamente de 0,6%) (9,10), mas possivelmente para os outros dois fármacos desta classe (9). Não é comum a hipoglicemia (queda acentuada da glicose) grave com esses medicamentos (6).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
EMPAGLIFLOZIN	25MG COM REV13		R$ 177,61	R$ 2.308,93

A	CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

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

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda que a empagliflozina seja listada para o tratamento do DM2 se alguns critérios e condições clínicas forem atendidos. Os critérios clínicos são controle inadequado com metformina e sulfonilureia, nos pacientes em que a insulina não é uma opção. Além disso, o custo do plano de medicamentos do tratamento com empagliflozina não deve exceder o custo do plano de medicamentos de tratamento com a opção menos dispendiosa dentro do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT-2) e classes de inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (11)

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda que a empagliflozina seja adicionada à metformina em um regime de terapia dupla como uma opção para o tratamento do DM2, somente se: 1- uma sulfonilureia é contra-indicada ou não tolerada, ou 2- a pessoa está em risco significativo de hipoglicemia ou suas consequências. Ainda, a empagliflozina em um regime de terapia tripla é recomendada como uma opção para o tratamento do DM2 em combinação com: 1- metformina e uma sulfonilureia ou, 2-metformina e uma tiazolidinediona. A empagliflozina em combinação com insulina com ou sem outros medicamentos antidiabéticos é recomendada como uma opção para o tratamento do DM2 (12). Uma avaliação de todos os medicamentos da classe, recomenda de maneira mais geral o uso da empagliflozina ou outro inibidor da SGLT2 na impossibilidade do uso de metformina e/ou sulfoniluréias como primeiras opções (13).

Análise econômica da CONITEC demonstra que o custo anual para o tratamento de um paciente é R$ 230,40 superior para o uso da empagliflozina em relação à dapagliflozina, sendo preferido o mais barato por não haver evidência de benefício de um sobre o outro. Além disso, considerou uma melhor custo-efetividade quando incorporada em maiores de 65 anos com doença cardiovascular prévia, subgrupo para o qual essa classe de fármacos foi de fato incorporada (5).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Diminuição dos níveis séricos de HbA1c em cerca de 1% e diminuição dos eventos cardiovasculares, em comparação com placebo, com efeito comparável aos outros representantes da mesma classe farmacológica.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da empagliflozina em pacientes com DM2 com níveis de HbA1c acima do alvo reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares quando comparada com placebo. Este efeito é mais importante em pacientes com mais de 65 anos e com doença cardiovascular conhecida, o que levou a CONITEC a incorporar essa classe de medicamentos no SUS somente para esta população. Não dispomos de informações suficientes no processo para avaliar se a parte autora apresenta estes critérios e além disso, não há estudos comparativos que demonstram a superioridade da empagliflozina à dapagliflozina, fármaco com recomendação da CONITEC para incorporação e disponível no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:
1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação, e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS No 54, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2. [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/20201113_pcdt_diabete_melito_tipo_2_29_10_2020_final.pdf.
2. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, Silva AG da, Bernal RTI, Pereira CA, Damacena GN, Stopa SR, Rosenfeld LG, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev Bras Epidemiol [Internet]. 2019 [cited 2023 Sepl 25];22. doi: 10.1590/1980-549720190006.supl.2.
3. Lyra R, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2 [Internet]. Dir. Soc. Bras. Diabetes - Ed 2022. 2022 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://doi.org/10.29327/557753.2022-10.
4. Almeida-Pititto B, Dias L, Moura F, Lamounier R, Vencio S, Calliari L. Metas no tratamento do diabetes [Internet]. Dir. Soc. Bras. Diabetes - Ed 2022. 2022 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://doi.org/10.29327/557753.2022-3.
5. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Empagliflozina e Dapagliflozina para o tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2: relatório de recomendação n° 524 maço/2020. [Internet]. [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_524_empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_final.pdf.
6. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open [Internet]. 2012 [cited 2023 Sep 25]; doi: 0.1136/bmjopen-2012-001007.
7. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014;37:1815–1823. doi:

10.2337/dc13-3055.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
9. Khouri C, Cracowski J-L, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? Diabetes Obes Metab. 2018;20:1531–1534. doi: 10.1111/dom.13255.
10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
11. CADTH. Empagliflozin [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.cadth.ca/empagliflozin.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Guidance NICE [Internet]. NICE; 2015 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/chapter/1-Guidance.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes. Guidance NICE [Internet]. NICE; 2016 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta390.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1, LAUDO6) informando ser portadora de diabetes mellitus tipo 2 (CID: E11). Há ainda descrição de que fez uso dos medicamentos metformina, o qual provocou diarreia e dor abdominal; e glibenclamida, que provocou quadros frequentes de hipoglicemia, sem maiores esclarecimentos. Neste contexto, pleiteia o medicamento empagliflozina 25 mg - 1cp/dia para melhor controle glicêmico.
O diabete melito tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associada à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito por meio de aferição de glicemia de jejum (? 126 mg/dL), hemoglobina glicada (? 6,5%), teste de tolerância oral à glicose (? 200 mg/dL) ou de dosagem de glicose plasmática aleatória (? 200 mg/dL) associada a sintomas específicos (1). Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, estima-se que a prevalência de diabete melito, no Brasil, seja de 8,4% (2). As complicações deste estado hiperglicêmico envolvem danos micro (neuropatia, nefropatia, retinopatia) e macrovasculares (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica), podendo levar à perda visual, à doença renal crônica e a amputações. O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia, com a finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas.
O tratamento do DM2 envolve abordagem multidisciplinar pela necessidade de instituição de terapia medicamentosa, de acompanhamento nutricional e realização de práticas de atividade física. A prática regular de atividade física e a rotina de uma dieta bem equilibrada são capazes de gerar impacto nos níveis glicêmicos de forma muito similar à algumas terapêuticas farmacológicas isoladamente, sendo cruciais no tratamento. Sobre o manejo medicamentoso, existem diversas classes de fármacos disponíveis. A metformina é o fármaco preferencial para manejo inicial e deve ser sempre mantida, a não ser que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Após uso inicial de metformina em monoterapia, pode-se associar outros hipoglicemiantes ou insulina no caso de falha em atingir os objetivos terapêuticos (3).
A monitorização do tratamento é realizada pela dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), que

guarda correlação com a média de glicemia dos últimos 3 meses. De forma geral, a meta do tratamento é atingir níveis de HbA1c próximos ou menores do que 7%. Metas terapêuticas menos rígidas (HbA1c de 7,5% a 8,0%) podem ser utilizadas de acordo com a idade/expectativa de vida, presença de complicações e/ou comorbidades e risco de hipoglicemias (4).