

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Empagliflozina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5607411	Jardiance	10 comprimidos revestidos por película, doseados a 10 mg	Boehringer Ingelheim International GmbH
5607403		30 comprimidos revestidos por película, doseados a 10 mg	
5607429		30 comprimidos revestidos por película, doseados a 25 mg	

Escalão de comparticipação: Regime Geral – A (90 %);

Data de Comparticipação: 14-12-2016

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Jardiance está indicado no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, para melhorar o controlo da glicemia em adultos, em:

Monoterapia - Quando a dieta e o exercício isoladamente não proporcionam um controlo glicémico adequado, em doentes para quem a utilização de metformina é considerada inapropriada devido a intolerância.

Terapêutica de associação - Com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, incluindo insulina, quando estes, em conjunto com dieta e exercício, não proporcionam um controlo glicémico adequado (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1, para informações disponíveis sobre as diferentes associações).

Classificação Farmacoterapêutica: 8.4.2. Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas - Insulinas, antidiabéticos orais e glucagon - Outros antidiabéticos

Código ATC: A10BX12 empagliflozin

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Admitiu-se a não inferioridade de empagliflozina para ambas as formulações (10 mg e 25 mg), face ao comparador dapagliflozina.

A avaliação foi favorável à comparticipação, mas com restrição de indicação:

- Não comparticipação para a primeira linha;
- A comparticipação aceite para a utilização em segunda linha em associação a metformina se houver contra-indicação ou reação adversa a sulfonilureias (SU);
- A comparticipação aceite para a utilização em terceira linha após metformina + SU, como uma das possíveis opções.

O tratamento com o medicamento empagliflozina apresenta custos inferiores ao do comparador selecionado e, portanto, vantagem económica versus essa alternativa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades farmacológicas	A empagliflozina é um inibidor competitivo reversível, altamente potente (IC₅₀ de 1,3nmol) e seletivo do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2). A empagliflozina não inibe outros transportadores de glicose importantes para o transporte da glicose para os tecidos periféricos, sendo 5.000 vezes mais seletiva para o SGLT2 do que para o SGLT1, o principal transportador responsável pela absorção de glicose no intestino. O SGLT2 apresenta elevada expressão no rim, ao passo que a expressão noutros tecidos é muito reduzida ou inexistente. Como transportador predominante, é responsável pela reabsorção da glicose a partir do filtrado glomerular de volta para a circulação. Em doentes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida. A empagliflozina melhora o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2 ao reduzir a reabsorção renal da glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicurético depende da glicemia e da TFG. A inibição do SGLT2 em doentes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia leva a um excesso de excreção de glicose na urina. A empagliflozina melhora a glicemia plasmática em jejum e pós-prandial. O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função das células beta e da via metabólica da insulina, o que contribui para um risco reduzido de hipoglicemia. Foi observada uma melhoria dos marcadores alternativos da função das células beta, incluindo o Modelo de Avaliação da Homeostase-β (HOMA-β). Adicionalmente, a excreção urinária de glicose desencadeia perda calórica, associada a perda de gordura corporal e redução do peso corporal. A glicosúria observada com a empagliflozina é acompanhada de diurese ligeira, o que poderá contribuir para a diminuição sustentada e moderada da tensão arterial. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Sim. Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.

Enquadramento legal	Alínea d) do n.º 2 do Artigo 14.º Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.
Comparador selecionado	Dapagliflozina 10 mg (DDD)
Valor terapêutico acrescentado	<u>Síntese da eficácia comparativa em ensaios clínicos</u> Indicam-se os resultados dos principais ensaios para avaliação da eficácia comparativa 1. Contra placebo (em doentes não adequadamente controlados com dieta e exercício) (1245.20); valores basais de HbA1C para placebo, empa 10, empa 30 e sitagliptina: 7.91%; 7.87%; 7.86%; 7.85% Resultados às 24 semanas. - Diferença na alteração na HbA1C para 10 mg: -0.74% - Diferença na alteração na HbA1C para 25 mg: -0.85% (Ensaio de superioridade sobre o placebo, mas que teve braço com sitagliptina 100 mg: a diferença: a diferença absoluta na HbA1c foi -0.66 com empa 10 mg, -0.78 com empa 25 e -0.66 com sitagliptina). 2. Em add-on a metformina (1245.23) em doentes não adequadamente controlados com metformina) (1245.23); valores basais de HbA1C para placebo, empa 10, empa 30: 7.9%; 7.94%; 7.86% Resultados às 24 semanas. - Diferença na alteração na HbA1C para 10 mg: -0.57 - Diferença na alteração na HbA1C para 25 mg: -0.64 3. Em add-on a metformina + SU (1245.23) em doentes não adequadamente controlados com metformina) (1245.23); valores basais de HbA1C para placebo, empa 10, empa 30: 8.15%; 8.07%; 8.10% Resultados às 24 semanas. - Diferença na alteração na HbA1C para 10 mg: -0.64 - Diferença na alteração na HbA1C para 25 mg: -0.59 4. Em add-on a pio com e sem met (1245.19) (em doentes não adequadamente controlados com pioglitazona; valores basais de HbA1C para placebo, empa 10, empa 25 mg: 8.16%; 8.07%; 8.06% Resultados às 24 semanas. - Diferença na alteração na HbA1C para 10 mg: -0.48

- Diferença na alteração na HbA1C para 25 mg: -0.61

5. Em add-on a insulina (valores basais de HbA1C de 8.23%)

Resultados às 18 semanas:

- Diferença na alteração na HbA1C para 10 mg: -0.56

- Diferença na alteração na HbA1C para 25 mg:- 0.70

Resultados às 78 semanas:

- Diferença na alteração na HbA1C para 10 mg: -0.46

- Diferença na alteração na HbA1C para 25 mg:- 0.62

Estudo com insulina em doses múltiplas:

Resultados às 18 semanas:

- Diferença na alteração na HbA1C para 10 mg: -0.44

- Diferença na alteração na HbA1C para 25 mg:- 0.52

Resultados às 52 semanas:

- Diferença na alteração na HbA1C para 10 mg: -0.38

- Diferença na alteração na HbA1C para 25 mg:- 0.46

Segurança comparativa:

As questões de segurança mais relevantes são:

Infeções urinárias: frequência de 8.1% no placebo, 8.1% nos comparadores, 8.9% na empagliflozina 10 mg e 8.8% na empagliflozina 25 mg; foi encontrada maior frequência de IU em doentes que tinham diminuição da função renal e história de infeções prévias.

Infeções genitais: as infeções fúngicas genitais tiveram uma frequência de cerca de 4 vezes superior ao grupo comparador (placebo ou princípio ativo): 4.7% vs 1.1%. Verificaram-se diferenças consoante o género: 6.9% no braço empagliflozina vs 1.7% todos os comparadores no sexo feminino; 3.3% vs 0.7% no sexo masculino

Depleção de volume: a depleção de volume foi superior no grupo de doentes com idade ≥ 75 anos (placebo: 2.1%; empagliflozina 10 mg: 2.3%; empagliflozina 25 mg: 4.4%).

As infeções fúngicas podem ser limitativas de utilização, particularmente no sexo

feminino. As infeções urinárias podem ter implicações mais graves em indivíduos com algum grau de obstrução urinária. Não se pode excluir que as IU possam ser fatores potenciadores de oncogénese a nível da bexiga.

Posteriormente a firma enviou respostas em que a incidência e prevalência da bacteriúria assintomática não estão aumentadas com empagliflozina, nem há um aumento significativo de infeções urinárias. Foi também enviada documentação em que com os dados existentes não há evidência de aumento de neoplasias.

Foram também analisados os resultados do estudo EMPA-REG OUTCOME (“Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes” publicado a 17 de setembro no NEJM, 2015), relativamente aos quais se considerou o seguinte:

Neste estudo, 7020 doentes com DM tipo 2 foram aleatorizados para empagliflozina 10 mg ou 25 mg ou placebo, 1x/dia.

Os critérios de inclusão definiam uma população diabética de alto risco: i) doentes drug-naive com HbA1c $\geq 7.0\%$ e $\leq 9.0\%$ e antecedentes de enfarte de miocárdio ou doença coronária comprovada (artéria coronária esq ou doença com ≥ 2 vasos coronários major) ii) doentes com terapêutica antidiabética já instituída (“background” therapy): HbA1c $\geq 7.0\%$ e $\leq 10.0\%$ e evidência comprovada de doença arterial periférica, acidente vascular cerebral ou doença coronária.

A variável primária foi uma variável composta de morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal (3-point MACE). A variável secundária principal foi uma variável composta da variável primária a que se adicionou hospitalização por angina instável (4-point MACE).

Outras variáveis secundárias: i) determinar a incidência de novos casos de albuminúria ii) determinar a incidência de enfarte de miocárdio silencioso; iii) determinar a incidência de insuficiência cardíaca requerendo hospitalização, iv) determinar a incidência de novos casos de albuminúria, v) outcome composto microvascular (fonte: clinical trials.gov)

Os doentes foram aleatorizados para três braços: empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg e placebo.

Os dados dos resultados das variáveis primária e secundária para o grupo da empagliflozina foram dados agregados do braço da empagliflozina 10 mg e do braço da empagliflozina 25 mg.

A mediana de tratamento foi de 2.6 anos e a mediana de tempo de observação foi de 3.1 anos.

A variável primária ocorreu em 490 de 4687 doentes no grupo da empagliflozina (10.5%), e em 282 de 2333 doentes no grupo placebo (12.1%) (HR no grupo da empagliflozina, 0.86; 95% CI, 0.74-0.99; $P < 0.001$ para a não inferioridade e $P = 0.04$ para superioridade).

A variável secundária principal ocorreu em 599 de 4687 doentes (12.8%) no grupo da empagliflozina e em 333 de 2333 doentes (14.3%) no grupo placebo (HR 0.89; 95% CI, 0.78-1.01; $P < 0.001$ para a não inferioridade e $P = 0.08$ para a superioridade). Não se verificou superioridade da empagliflozina sobre o placebo na variável secundária principal.

Verificaram-se diferenças significativas a favor do grupo da empagliflozina na mortalidade por causas

cardiovasculares (HR 0.62; 95% CI, 0.49-0.77; $P < 0.001$) (3.7% no grupo da empagliflozina, vs. 5.9% no grupo placebo; 38% de redução do risco relativo), morte por qualquer causa (HR 0.68; 95% CI, 0.57-0.82; $P < 0.001$) (5.7% no grupo da empagliflozina vs 8.3% no grupo placebo; 32% de redução do risco relativo), hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0.65; 95% CI, 0.50-0.85; $P = 0.002$) (2.7% no grupo da empagliflozina vs 4.1% no grupo placebo; 35% de redução do risco relativo).

Não se verificaram diferenças entre grupo da empagliflozina e o placebo no enfarte de miocárdio fatal ou não fatal (HR 0.87; 95% CI, 0.70-1.09; $P = 0.23$), enfarte de miocárdio não fatal (HR 0.87; 95% CI, 0.70-1.09; $P = 0.22$), enfarte de miocárdio silencioso (HR 1.28; 95% CI, 0.70-2.33; $P = 0.42$), AVC fatal ou não fatal (HR 1.18; 95% CI, 0.89-1.56; $P = 0.26$), AVC não fatal (HR 1.24; 95% CI, 0.92-1.67; $P = 0.16$), hospitalização por angina instável (HR 0.99; 95% CI, 0.74-1.34; $P = 0.97$), procedimentos de revascularização coronária (HR 0.86; 95% CI, 0.72-1.04; $P = 0.11$), acidentes de isquémia transitória (HR 0.85; 95% CI, 0.51-1.42; $P = 0.54$)

Relativamente à segurança, verificou-se nos doentes do grupo da empagliflozina comparativamente ao braço placebo um aumento das infeções genitais (6.4% vs 1.8% no total de ambos os sexos; 5.0% vs 1.5% no sexo masculino; 10.0 vs 2.6 no sexo feminino), mas não se registaram diferenças nas outras RA.

Globalmente a medicação foi descontinuada em cerca de 25% dos doentes, mas não foram publicados resultados separados por grupos.

Alguns especulam se tem havido sobre os mecanismos que causaram a diminuição da mortalidade. Não foram publicadas análises mais detalhadas. Todavia não se verificou diminuição da morbilidade e mortalidade nos eventos macrovasculares relacionados com a diabetes (ex. doença coronária, doença cerebrovascular). Assim não é de excluir que alguns dos principais vetores tenham sido a influência da insuficiência cardíaca e da morte súbita. Também se pode especular se o efeito “diurético” da empagliflozina não terá tido alguma influência, dado os resultados na pressão arterial, peso, circunferência abdominal, numa população que maioritariamente não fez terapêutica anti hipertensora com diuréticos.

Em síntese, relativamente ao estudo EMPA-REG OUTCOME:

- i) Os resultados podem não ter sido devido a ação antidiabética propriamente dita, designadamente a descida da HbA1c.
- ii) Os resultados podem ser consequência de efeito multifactorial, mas não é de excluir que a ação “diurética” da empagliflozina possa ter tido papel relevante.
- iii) Os resultados não devem ser generalizados para todos os diabéticos, mas apenas para os doentes definidos pelos critérios de inclusão / exclusão do estudo EMPA-REG OUTCOME, que são doentes com doença cardiovascular e ou cerebrovascular comprovadas.
- iv) Os resultados não se verificaram em doentes com idade inferior a 65 anos e na população com IMC ≥ 30
- v) Estão a decorrer estudos de outcomes cardiovasculares com a dapagliflozina e a canagliflozina. Estes fármacos têm mecanismo de ação idêntico ao da empagliflozina. Enquanto os resultados destes estudos não forem conhecidos, não é possível afirmar a superioridade da empagliflozina sobre as outras gliflozinas (dapagliflozina e empagliflozina), e desta forma, não existe fundamentação suficiente para aceitar uma hipotética superioridade sobre o comparador, ou um efeito de prevenção nos eventos cardiovasculares na DM2.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Dose Diária Definida (DDD)
Tipo de análise	Análise de minimização de custos.
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Jardiance é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EPAR do medicamento
2. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2015.
3. Medline/Pubmed