

EMPAGLIFLOZINA E DAPAGLIFLOZINA  
PARA O TRATAMENTO DE DIABETES  
MELLITUS TIPO 2

Dezembro/2019



**medicamento**

**RELATÓRIO  
DE RECOMENDAÇÃO**



2019 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.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## SUMÁRIO

SUMÁRIO .....	2
LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE ANEXOS.....	9
1. CONTEXTO .....	10
2. APRESENTAÇÃO.....	11
3. RESUMO EXECUTIVO .....	12
4. DIABETES MELLITUS TIPO 2 .....	16
2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....	16
4.2. TRATAMENTO RECOMENDADO .....	17
5. A TECNOLOGIA .....	19
6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA EMPAGLIFLOZINA E DAPAGLIFLOZINA.....	26
6.1. METANÁLISE EM REDE .....	26
6.1.1. Metodologia .....	26
6.1.2. Resultados .....	30
6.2. ESTUDOS DE SGLT2 .....	37
PRINCIPAIS ENSAIOS CLÍNICOS DE FASE III .....	46
6.1 AVALIAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS SOBRE SGLT2.....	62
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	79
7.1. METODOLOGIA.....	79
7.1.1. Análise de custo efetividade .....	79
7.1.2. Análise de Impacto Orçamentário .....	90
7.2. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	95
7.2.1. Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos, em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação.....	95
7.2.2. Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação .....	101
7.2.3. Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular, em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação .....	107
7.2.4. Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos, em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação.....	113
7.2.5. Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação .....	118
7.2.6. Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular, em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação .....	123
4. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	130
5. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	132
6. IMPLEMENTAÇÃO .....	132
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	133
8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	134
9. REFERÊNCIAS .....	136
1. EFEITOS DESEJÁVEIS .....	189
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA .....	189
2. EFEITOS INDESEJÁVEIS .....	189
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA .....	190
3. RECURSOS NECESSÁRIOS .....	190
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA .....	190
CENÁRIO 2. PACIENTES DIABÉTICOS COM DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	190
CENÁRIO 3. PACIENTES DIABÉTICOS ACIMA DOS 65 ANOS E COM DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	190
4. CUSTO EFETIVIDADE .....	190
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA .....	190
5. VIABILIDADE.....	191



EVIDÊNCIAS DE PESQUISA .....191



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 . Critérios laboratoriais para diagnóstico de diabetes mellitus. ....	17
Tabela 2. Perguntas estruturadas para elaboração do relatório (PICO).....	26
Tabela 3. Critérios de elegibilidade .....	27
tabela 4. Comparação SGLT2 vs sulfonilureias .....	34
Tabela 5. Comparação SGLT2 vs insulina.....	36
Tabela 6. Descrição das características dos estudos incluídos na meta-análise em rede para intervenção com SGLT2 .....	38
Tabela 7. Descrição dos valores finais de hemoglobina glicada e número de eventos de interesse nos estudos incluídos na metanálise em rede .....	42
Tabela 8. Sumário dos principais ensaios clínicos randomizados .....	46
Tabela 9. Resultados para os desfechos cardiovasculares e renais avaliados nos ensaios clínicos selecionados .....	60
Tabela 10. Análise de subgrupo para mace e morte cardiovascular de acordo com faixa-etária e histórico de doença cardiovascular.....	61
Tabela 11. Estimativas para o risco de fraturas comparando os efeitos dos inibidores de SGLT2.....	65
Tabela 12. Análise de subgrupos da associação entre inibidores de SGT2 e risco de câncer de pele do tipo melanoma e não melanoma em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.....	72
Tabela 13. Efeitos dos inibidores de SGLT2 em desfechos secundários.....	78
Tabela 14. Descrição geral do modelo .....	80
Tabela 15. Parâmetros das populações base avaliadas na análise econômica .....	84
Tabela 16. Parâmetros de efetividade dos dados imputados nas coortes para cada intervenção. ....	85
Tabela 17. Parâmetros de efetividade com dados ajustados à <i>posteriori</i> para cada intervenção.....	86
Tabela 18. Parâmetros de utilidade utilizados no modelo de custo-efetividade .....	87
Tabela 19. Cálculo das utilidades basais das três coorte avaliada na avaliação de custo-efetividade.....	88
Tabela 20. Parâmetros de custo dos eventos fatais, não fatais e pós evento para cada estado de saúde	89
Tabela 21. Parâmetros de custos dos hipoglicemiantes avaliados .....	89
Tabela 22. Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação dos medicamentos SGLT2 dapaglifozina e empaglifozina .....	91
Tabela 23. Resumo dos parâmetros utilizados no modelo referente a população e uso da tecnologia....	94
Tabela 24. Evolução esperada para o tamanho da população brasileira e de novos casos de diabetes mellitus tipo 2 no horizonte temporal do estudo .....	95
Tabela 25. Principais resultados na análise de custo-efetividade para o cenário 1 .....	96
Tabela 26. Sobrevida e taxas de eventos de acordo com estratégia farmacológica para cenário 1 .....	97
Tabela 27. Análise de sensibilidade conforme preços do SGLT2 para cenário 1.....	98
Tabela 28. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de dapaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 no sus durante o horizonte temporal do estudo. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	99
Tabela 29. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de empaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	100
Tabela 30. Principais resultados na análise de custo-efetividade para o cenário 2 .....	101
Tabela 31. Sobrevida e taxas de eventos de acordo com estratégia farmacológica para cenário 2 .....	102
Tabela 32. Análise de sensibilidade conforme preços SGLT2, cenário 2 .....	104
Tabela 33. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de dapglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 2.	



Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	105
Tabela 34. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de empaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 2. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	106
Tabela 35. Principais resultados na análise de custo-efetividade para o cenário 3 .....	107
TABELA 36. Sobrevida e taxas de eventos de acordo com estratégia farmacológica para cenário 3 .....	108
Tabela 37. Análise de sensibilidade conforme preços de SGLT2, cenário 3 .....	110
Tabela 38. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de dapaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 3. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	111
Tabela 39. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de Empaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 na atenção primária do SUS durante o horizonte temporal do estudo cenário 3. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	112
Tabela 40. Principais resultados na análise de custo-efetividade para o cenário 4 .....	113
Tabela 41. Análise de sensibilidade conforme preços de SGLT2, cenário 4 .....	115
Tabela 42. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de dapaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do SUS durante o horizonte temporal do estudo – cenário 4. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	116
Tabela 43. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de empaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 4. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	117
Tabela 44. Principais resultados na análise de custo-efetividade para o cenário 5 .....	118
TABELA 45. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE CONFORME PREÇOS DO SGLT2, CENÁRIO 5.....	120
Tabela 46. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de dapaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 5. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	121
Tabela 47. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de empaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 5. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	122
Tabela 48. Principais resultados na análise de custo-efetividade para o cenário 6 .....	123
Tabela 49. Análise de sensibilidade conforme preços SGLT2, cenário 6 .....	125
Tabela 50. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de dapaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 6. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	126
Tabela 51. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de empaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 6. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano. ....	127



Tabela 52. Sumário dos resultados de impacto orçamentário da dapaglifozina no horizonte temporal de 5 anos .....	128
--	-----



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 .....	18
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos para a metanálise em rede .....	31
Figura 3. Incidência cumulativa para os principais desfechos avaliados no EMPA-REG outcome .....	48
Figura 4. Níveis de hemoglobina glicada durante o EMPA-REG outcome.....	49
Figura 5. Análise de subgrupo para o desfecho primário composto (MACE) no estudo EMPA-REG OUTCOME.....	50
Figura 6. Incidência cumulativa para os principais desfechos avaliados no avaliados no CANVAS Program .....	52
Figura 7. Níveis de hemoglobina glicada durante o CANVAS PROGRAM .....	53
Figura 8. Análise de subgrupo para o desfecho primário composto (MACE) no estudo CANVAS PROGRAM. ....	55
Figura 9. Incidência cumulativa para os principais desfechos avaliados no DECLARE-TIME 58. ....	57
Figura 10. Níveis de hemoglobina glicada durante o DECLARE TIME-58.....	57
Figura 11. Análise de subgrupo para o desfecho primário composto mace (B) e combinação de mortalidade por doença cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca (A) no estudo DECLARE-TIME 58.	59
Figura 12. Análise do risco de viés dos estudos selecionados .....	62
Figura 13. Fluxograma de seleção de revisões sistemáticas .....	63
Figura 14. Rede para análise dos tratamentos .....	64
Figura 15. Meta-análise comparando o efeito dos inibidores de SGLT2 com tratamento padrão no risco de AVC .....	66
Figura 16. Meta-análise dos inibidores de SGLT2 no risco de amputações .....	67
Figura 17. Meta-análise de estudos com inibidores de SGLT2 para infecções do trato genital comparado ao tratamento ativo .....	68
Figura 18. Meta-análise de estudos com inibidores de SGLT2 para infecções do trato urinário comparado ao tratamento ativo .....	69
Figura 19. Meta-análise da taxa de filtração glomerular comparando o uso dos inibidores de SGLT2 com tratamento padrão em populações sem insuficiência renal, por classe de inibidor de SGLT2 .....	70
Figura 20. Efeitos dos inibidores de SGLT2 em biomarcadores em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica .....	74
Figura 21. Efeitos dos inibidores de SGLT2 nos desfechos cardiovasculares e mortalidade em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica.....	75
Figura 22. Efeitos comparativos dos inibidores de SGLT2 em desfechos primários .....	77
Figura 23. Estrutura de análise do modelo.....	81
Figura 24: Plano de custo-efetividade, com custos totais e sobrevida ajustada para qualidade de vida para cada intervenção .....	97
Figura 25: Plano de custo-efetividade, com custos e sobrevida ajustada para qualidade de vida incrementais para cada intervenção em relação ao tratamento sem intensificação .....	98
Figura 26: Plano de custo-efetividade, com custos totais e sobrevida ajustada para qualidade de vida para cada intervenção no Cenário 2.....	103
Figura 27: Plano de custo-efetividade, com custos e sobrevida ajustada para qualidade de vida incrementais para cada intervenção em relação ao tratamento sem intensificação no Cenário 2 .....	104
Figura 28: Plano de custo-efetividade, com custos totais e sobrevida ajustada para qualidade de vida para cada intervenção no cenário 3 .....	109
Figura 29: Plano de custo-efetividade, com custos e sobrevida ajustada para qualidade de vida incrementais para cada intervenção em relação ao tratamento sem intensificação no cenário 3 .....	110





Figura 30. Plano de custo-efetividade, com custos totais e sobrevida ajustada para qualidade de vida para cada intervenção no cenário 4 .....	114
Figura 31. Plano de custo-efetividade, com custos e sobrevida ajustada para qualidade de vida incrementais para cada intervenção em relação ao tratamento sem intensificação no cenário 4 .....	115
Figura 32: Plano de custo-efetividade, com custos totais e sobrevida ajustada para qualidade de vida para cada intervenção no cenário 5 .....	119
Figura 33: Plano de custo-efetividade, com custos e sobrevida ajustada para qualidade de vida incrementais para cada intervenção em relação ao tratamento sem intensificação no cenário 5 .....	120
Figura 34: Sobrevida e taxas de eventos de acordo com estratégia farmacológica para o cenário 6.....	124
Figura 35: Plano de custo-efetividade, com custos e sobrevida ajustada para qualidade de vida incrementais para cada intervenção em relação ao tratamento sem intensificação para o cenário 6 (incrementais) .....	125



## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Estratégia de busca completa para a identificação de ECRs para a metanálise em rede .....	138
Anexo 2. Definições dos domínios GRADE .....	143
Anexo 3. Lista de referência dos estudos incluídos na metanálise em rede .....	144
Anexo 4. Redes para os principais desfechos avaliados .....	171
Anexo 5. League tables.....	175
Anexo 6. Estratégia de busca completa para a identificação de revisões sistemáticas que compararam os diferentes medicamentos da classe SGLT2 de maneira .....	182
Anexo 7. Avaliação das revisões sistemáticas pela ferramenta AMSTAR 2 .....	183
Anexo 8. Estudos incluídos na revisão sistemática .....	186
Anexo 9. Estratégias de busca utilizadas no PubMed para utilidades .....	186



## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## **2. APRESENTAÇÃO**

O pedido de incorporação de empagliflozina e dapagliflozina medicamentos da classe SGLT2 para tratamento de pacientes com DM2 com indicação para intensificação de terapia se originou a partir de recomendações para a diretriz de tratamento farmacológico de DM2. Essa diretriz está sendo realizada por solicitação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS). A elaboração da mesma se dá através do projeto “Desenvolvimento de diretrizes clínico-assistenciais para o SUS”, desenvolvido pelo Hospital Moinhos de Vento em parceria com Ministério da Saúde, através do PROADI-SUS.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Inibidores do cotransportador de sódio/glicose do túbulo renal (SGLT2): Empagliflozina (JARDIANCE®) e Dapagliflozina (FORXIGA®)

**Indicação:** Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sem controle glicêmico adequado

**Demandante:** Grupo elaborador do PCDT para Diabetes mellitus tipo 2

**Introdução:** O diabetes é uma doença crônica onerosa do ponto de vista social e econômico. O seu tratamento inclui medidas não farmacológicas, como dieta e exercício físico, bem como a adição de medicamentos em pacientes que não atingem controle glicêmico satisfatório através de medidas comportamentais. Atualmente existem diversas classes de hipoglicemiantes disponíveis no mercado, com mecanismos de ação e posologias distintas. Entretanto, a maioria dessas tecnologias não está disponível no SUS. Medicamentos da classe SGLT2 estão associados com redução de eventos cardiovasculares e mortalidade, além de redução da pressão arterial e peso, sem conferir aumento de risco de hipoglicemia. A ampliação das opções terapêuticas disponíveis no SUS para pacientes com diabetes auxilia na promoção da equidade e pode diminuir o impacto dessa doença.

**Evidências científicas:** Metanálise em rede mostrou que o uso de medicamentos da classe SGLT2 foram superiores a sulfonilureias, reduzindo o risco de eventos cardiovasculares maiores (*major cardiac events - MACE*) (RR 0,49, IC 95% 0,28 a 0,83) e de hipoglicemia grave (RR 0,23, IC 95% 0,14 a 0,37). Diferenças não significativas indicando superioridade de SGLT2 também foram observadas para os desfechos hemoglobina glicada, mortalidade e acidente vascular cerebral (AVC) em comparação a sulfonilureias e insulinas. Nos ensaios clínicos randomizados pivotais, empagliflozina foi superior ao uso de tratamento padrão para os desfechos mortalidade (HR 0,68, IC 95% 0,57 a 0,82; com redução absoluta de 26 óbitos por 1000), MACE (HR 0,86, IC 95% 0,74 a 0,99; com redução absoluta de 16 eventos por 1000), morte por doença cardiovascular (HR 0,62, IC 95% 0,49 a 0,77; com redução absoluta de 22 óbitos por 1000), hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,65, IC 95% 0,50 a 0,85; com redução absoluta de 14 eventos por 1000) e doença renal (HR 0,54, IC 95% 0,40 a 0,75). Dapagliflozina foi superior a ao tratamento padrão para os desfechos hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,73, IC 95% 0,61 a 0,88) e doença renal (HR 0,53, IC 95% 0,43 a 0,66). Em ambos os estudos, pacientes com 65 anos ou mais e/ou alto risco cardiovascular apresentaram benefício maior. Em relação a segurança do medicamento, estudos sugerem um maior risco de amputação, fraturas e infecção genital em pacientes tratados com canagliflozina, não sendo observado risco aumentado com empagliflozina



e com dapaglifozina. Foram reportados casos de gangrena de Fournier (fasciíte necrosante) em pacientes que utilizavam inibidor de SGLT2 entre 2013 e 2018 nos Estados Unidos, contudo foram detectados apenas 12 casos em centenas de milhares a milhões de usuários, o que leva a crer que a incidência é muito baixa e inferior ao potencial benefício clínico. Análise de revisões sistemáticas disponíveis na literatura mostrou que não houve diferença significativa entre os diferentes representantes da classe, com a classe sendo superior aos demais comparadores avaliados. Em relação às limitações das evidências apresentadas destaca-se: (a) estudos utilizaram tratamentos heterogêneos como co-intervenções e comparadores (diferentes tratamentos padrões, incluindo drogas não disponíveis no SUS), além de diferentes níveis de intensificação; (b) uma parcela dos pacientes utilizava como terapia padrão a insulina; contudo o benefício nestes pacientes era semelhante ou até superior nos que não faziam uso da mesma; (c) estudos incluíram pacientes com e sem doença cardiovascular em suas amostras; (d) as análises em rede possuem limitações estatísticas inerentes ao método de análise, como maior intransitividade devido ao maior número de comparadores considerados. Contudo, é importante salientar que houve consistência de resultados em diferentes estudos e análises, mostrando inclusive maior benefício em subgrupos de maior interesse para nosso contexto de incorporação, como idade superior a 65 anos, risco cardiovascular aumentado e sem uso de insulina. Além disso, os comparadores dos estudos (tratamento padrão), em geral, possuíam acesso a um maior número de drogas, muitas não disponíveis no SUS, o que pode ser considerado um viés conservador. Importante salientar que a avaliação envolveu também outras classes de hipoglicemiantes. Destes, inibidores de DPP4, inibidores da alfa-glicosidase, meglitinidas e tiazolidinedionas, os quais não apresentaram benefício clinicamente significativo às alternativas vigentes no SUS e apresentaram resultados inferiores à SGLT2, assim não estão sendo consideradas para incorporação; análogos de GLP1 apresentaram benefício comparada às alternativas do SUS, contudo foram inferiores a SGLT2 apresentando custo superior, por isso não foram considerados para incorporação. Digno de nota, em relação ao uso de SGLT2, cabe destacar que em todos os estudos foi utilizado continuamente o mesmo representante da classe, não havendo nenhuma evidência para intercambiabilidade entre os medicamentos. Também não estão estabelecidos parâmetros para retirada do medicamento uma vez iniciada a terapia.

**Avaliação econômica:** O custo anual do medicamento é de R\$ 932,40 (considerando a dapaglifozina - Forxiga® 10mg, PMVG 0% CMED) e R\$ 1.070,52 para empaglifozina 10mg ou 25mg (valor proposto para incorporação pelo fabricante em 2018). Para a análise principal de



custos foi utilizado o PMVG 0% da dapaglifozina. A avaliação foi realizada contra os medicamentos disponíveis atualmente no SUS, além de com os análogos de GLP1, medicamento que não está incorporado no SUS, porém também mostrou benefício nos desfechos avaliados. O uso de GLP1 mostrou-se dominado frente aos inibidores de SGLT2 (maiores custos e menor efetividade), por isso não foi considerada a sua incorporação. Foi realizada avaliação econômica considerando seis diferentes cenários, sendo estes 1) pacientes diabéticos acima dos 35 anos que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante, 2) pacientes diabéticos com doença cardiovascular que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante, 3) pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante, 4) pacientes diabéticos acima dos 35 anos que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante, 5) pacientes diabéticos com doença cardiovascular que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante e 6) pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante. A avaliação de custo efetividade incremental (RCEI) variou de R\$ 21.525,00/QALY a R\$ 26.537,94/QALY entre os cenários acima descritos. A análise foi realizada utilizando adaptação de modelo de microsimulação disponibilizado pela Universidade de Oxford, Inglaterra. A principal limitação do modelo utilizado é que as equações de risco que determinam os desfechos em saúde são baseados nos estudos UKPDS e não são passíveis de edição. Para mitigar essa limitação, foram realizados ajustes *a posteriori* nas coortes com as estimativas de efeito dos fármacos SGLT2 em eventos macrovasculares e mortalidade. Adicionalmente, outra limitação importante é que os parâmetros de efetividade com o uso de SGLT2 utilizados foram comuns para os diferentes cenários, o que pode subestimar o efeito para os subgrupos que apresentaram maior benefício (idade superior a 65 anos e presença de doença cardiovascular), e superestimar para os demais cenários.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Foi realizada estimativa do impacto orçamentário para 5 anos (entre 2019 e 2023) considerando taxa de incorporação de 40% a 90% ao longo do período, em seis diferentes cenários. Para o cenário 1, que considerou incorporação para pacientes diabéticos acima dos 35 anos que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante, o custo incremental foi de R\$ 8.850.080.120. Para o cenário 2, que considerou incorporação para pacientes diabéticos com doença cardiovascular que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante, o custo incremental foi de R\$ 1.539.144.368. Para o cenário 3, que considerou incorporação do medicamento para pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante, o custo incremental



foi de R\$ 738.096.682. Para o cenário 4, que considerou incorporação do medicamento para pacientes diabéticos acima dos 35 anos que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante, o custo incremental foi de R\$ 1.110.650.183. Para o cenário 5, que considerou incorporação do medicamento para pacientes diabéticos com doença cardiovascular que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante, o custo incremental foi de R\$ 193.156.553. Para o cenário 6, que considerou incorporação do medicamento para pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante, o custo incremental foi de R\$ 92.628.225. Uma limitação desta análise foi não ser possível estimar a curva de adoção adequada dessa tecnologia, o que foi mitigado pela realização de análises de sensibilidade conservadoras. Ainda quanto a estas estimativas, caso o medicamento seja incorporado na atenção especializada, espera-se que o impacto orçamentário seja menor.

**Experiência Internacional:** As agências NICE (Inglaterra), CADH (Canadá), PBAC (Austrália) e SMC (Escócia) recomendam a utilização de medicamentos da classe SGLT2 como terapia de intensificação e/ou monoterapia.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Há cinco medicamentos no horizonte tecnológico: ertugliflozina e bexagliflozina (inibidor de SGLT2), sotagliflozina (inibidor de SGLT1 e SGLT2), Efglenatida e Tirzepatida (análogos de GLP1). Destes, apenas a ertugliflozina possui registro na EMA e FDA. Nenhum desses medicamentos possui registro na ANVISA.

**Recomendação preliminar:** O plenário, na reunião da CONITEC do dia 04 de dezembro de 2019, recomendou a incorporação de um medicamento da classe SGLT2 (empaglifozina e dapaglifozina) no SUS para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida (infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%) que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia. No entendimento da plenária, com base nas evidências apresentadas, a efetividade da dapaglifozina e da empaglifozina é semelhante, devendo ser incorporado o medicamento com menor preço.





## 4. DIABETES MELLITUS TIPO 2

### 2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O diabetes mellitus (DM) pode ser definido como um conjunto de alterações metabólicas caracterizada por níveis sustentados e elevados de glicemia, decorrente de deficiência na produção de insulina ou sua ação, levando a complicações em longo prazo<sup>[1]</sup>. Pessoas com diabetes apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, oculares, renais e neurológicas resultando em altos custos médicos associados, redução na qualidade de vida e mortalidade<sup>[2]</sup>.

O DM do tipo 2 representa 90-95% dos casos e caracteriza-se como uma doença de etiologia multifatorial, associada a predisposição genética, longevidade, excesso de peso, inatividade física e hábitos alimentares não saudáveis. Pelo fato de o diabetes estar associado a maiores taxas de hospitalizações, maior utilização dos serviços de saúde, bem como maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, e outras complicações, pode-se prever a carga que isso representará nos próximos anos para os sistemas de saúde de todos os países, independentemente do seu desenvolvimento econômico; a carga será maior, porém, nos países em desenvolvimento<sup>[1]</sup>.

De acordo com a International Diabetes Federation (IDF) a prevalência mundial de DM é de 8,8%, o que significa que há 415 milhões de pessoas vivendo com DM, e dessas, a metade, não sabe que tem a doença<sup>[3]</sup>. Projeções apontam que em 2040 serão 642 milhões de pessoas com DM<sup>[3]</sup>. A mesma organização coloca o Brasil no quarto lugar no ranking mundial do DM com mais de 12 milhões de pessoas vivendo com a doença<sup>[3]</sup>. Segundo a pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), a prevalência de DM passou de 5,5% para 8,9% em 10 anos<sup>[4, 5]</sup>. No VIGITEL, o diagnóstico médico prévio de DM é reportado pelo paciente e assim acredita-se que a prevalência esteja subestimada. No Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) que usou diferentes métodos para diagnóstico de DM a prevalência observada da doença foi de 19,7% e destes 50,4% não possuíam diagnóstico prévio da doença<sup>[5]</sup>. No Brasil o DM, juntamente com câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias, é responsável por 80% da mortalidade por doenças crônicas<sup>[6]</sup>.

Nos estágios iniciais da doença muitos pacientes se mantêm assintomáticos, nesta fase detectada apenas por meio da avaliação laboratorial de rotina. No entanto, assintomáticos apresentam risco aumentado para complicações. Os critérios



o diagnóstico do DM propostos pela Sociedade Brasileira de Diabetes, em concordância com as recomendações da American Diabetes Association encontram-se na

Tabela 1.

**TABELA 1 . CRITÉRIOS LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS.**

	<b>Glicose em jejum (mg/dL)</b>	<b>Glicose 2 horas após sobrecarga com 75g de glicose (mg/dL)</b>	<b>Glicose ao acaso (mg/dL)</b>	<b>Hba1c (%)</b>
<b>Normoglicemia<sup>a</sup></b>	<100	< 140	---	< 5,7
<b>Pré-diabetes ou risco aumentado para DM<sup>b</sup></b>	≥ 100 e <126	≥ 140 e <200	---	≥ 5,7 e < 6,5
<b>Diabetes estabelecido<sup>c</sup></b>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>[1]</sup>

HbA1c: hemoglobina glicada

<sup>a</sup>Organização Mundial de Saúde emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum. <sup>b</sup>Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico. <sup>c</sup>Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

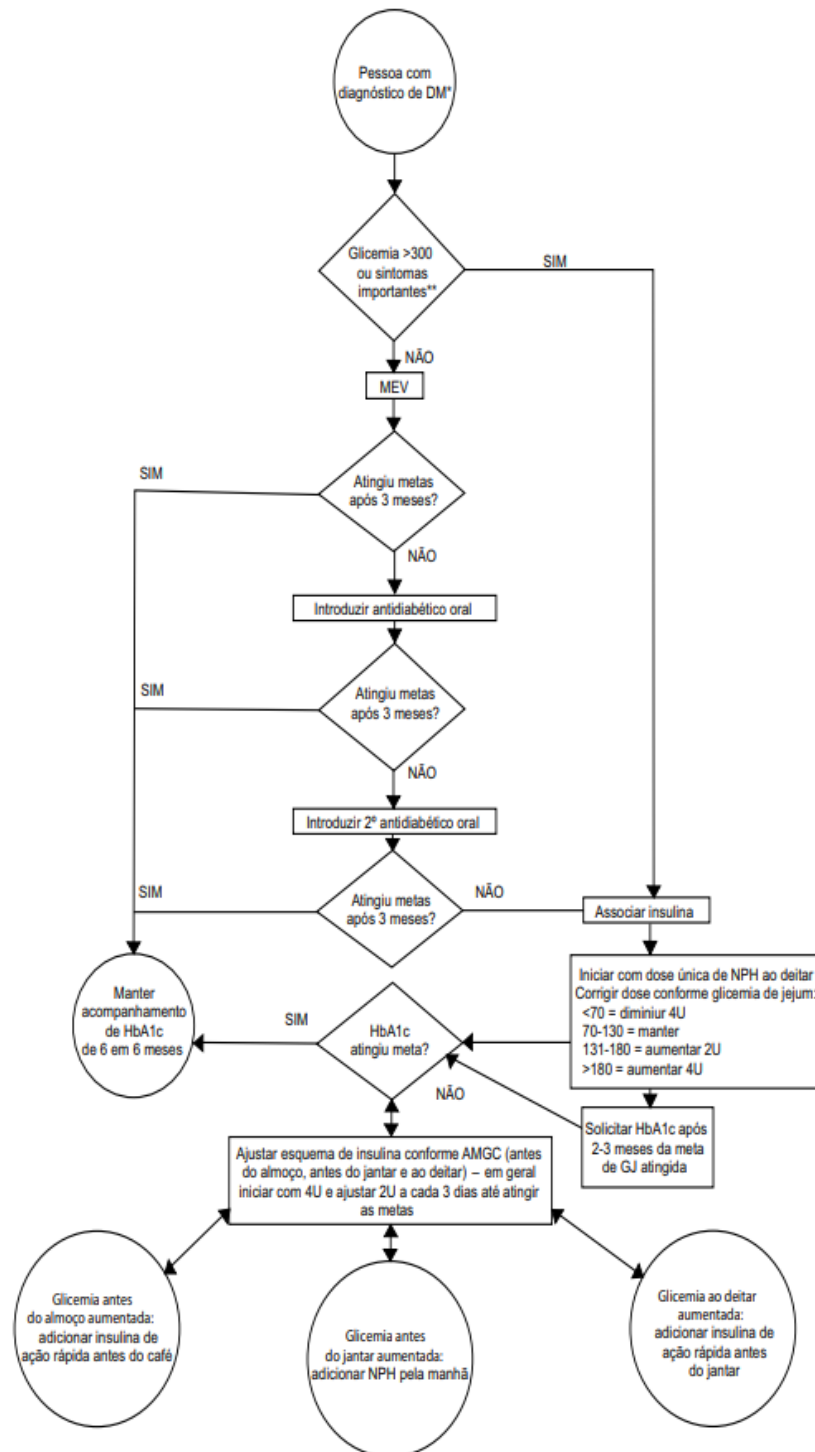
## **4.2. Tratamento recomendado**

O tratamento do paciente com DM tipo 2 inclui educação e conscientização do paciente a respeito da doença e estabelecimento de um controle glicêmico adequado através de monoterapia ou combinação de hipoglicemiantes ou insulina, respeitando o perfil individual do paciente. Adicionalmente, tratar a dislipidemia e a hipertensão resultam em um profundo impacto na prevenção primária e secundária das complicações micro e macrovasculares que levam a morbimortalidade relacionada a doença<sup>[7]</sup>.

Várias opções terapêuticas estão disponíveis para promover controle glicêmico. A Figura 1 apresenta uma sugestão de fluxo de tratamento do DM que pode ser adotada pelo clínico. Está consolidado o papel da metformina como o primeiro agente terapêutico no tratamento da DM2. Contudo, alguns pacientes ainda precisam de intensificação, não tendo a doença controlada apenas com metformina como estratégia de monoterapia<sup>[1, 8]</sup>.



FIGURA 1. FLUXOGRAMA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2



Fonte: DAB/SAS/MS

MEV: mudanças de estilo de vida; HbA1c: hemoglobina glicada; NPH: insulina humana recombinante NPH; GJ: glicemia de jejum; AMGC: automonitoramento da glicemia capilar.



Os antidiabéticos orais são classificados segundo o seu mecanismo de ação em: fármacos que estimulam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); aqueles que diminuem a absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas) e aqueles que aumentam o uso periférico da glicose (glitazonas)<sup>[1]</sup>. O Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS) oferece sulfonilureias e biguanidas, além de insulina.

A associação de um segundo fármaco ocorre com a maioria das pessoas com DM tipo 2, em virtude do caráter progressivo da doença. Cerca de metade das pessoas que atingiram o controle glicêmico com monoterapia requerem a associação de outra medicação dois anos depois. Em nove anos, 75% dos pacientes com DM necessitam utilizar mais de uma medicação para o controle glicêmico<sup>[9]</sup>. Combinando-se dois agentes antidiabéticos orais com mecanismos de ação diferentes obtém-se uma queda adicional na glicemia, com melhora do quadro metabólico confirmado pela dosagem de hemoglobina glicada (HbA1C).

Se o controle metabólico não for alcançado após o uso de metformina em associação com um segundo hipoglicemiante por três a seis meses, deve ser considerada uma terceira medicação. Nessa situação o uso de insulina deve ser considerado e também quando os níveis de glicose plasmática estiverem maiores de 300mg/dL, na primeira avaliação ou no momento do diagnóstico, principalmente se acompanhado de perda de peso, cetonúria e cetonemia<sup>[10]</sup>.

## 5. A TECNOLOGIA

Entre os antidiabéticos orais para o tratamento de DM tipo 2 encontram-se os fármacos da classe de Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), incluindo as drogas empagliflozina e dapagliflozina.

Em condições fisiológicas o rim regula os níveis glicêmicos através da reabsorção da glicose do filtrado glomerular de volta ao plasma. Neste contexto, os inibidores de SGLT2 promovem a vasoconstrição das arteríolas aferentes, diminuindo a hiper-filtração glomerular, favorecendo a poliúria e conseqüentemente a redução dos níveis plasmáticos de glicose. Além disso, a poliúria contribui para a perda calórica e diurese osmótica, levando à perda de 2 a 3kg do peso corporal e a redução de 4 a 6 mmHg na pressão arterial sistólica<sup>[11-14]</sup>.

O mecanismo de ação deste medicamento é independente da função das células beta e da insulina, contribuindo para um baixo risco de hipoglicemia, podendo ser usado associado a outros antidiabéticos orais ou até com insulina. Entretanto, apresentam risco aumentado para



infecções genitais e do trato urinário, além de serem contraindicados em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, devido à ação diurética<sup>[11-14]</sup>.

## **EMPAGLIFLOZINA**

**Tipo:** Antidiabético

**Princípio ativo:** Empagliflozina

**Nome comercial:** JARDIANCE®

**Apresentação:** Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg.

**Detentor do registro:** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

**Fabricante:** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

**Indicação aprovada na Anvisa:** Tratamento de pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios.

**Indicação proposta:** Pacientes com idade  $\geq 35$  anos, com diagnóstico de DM2 e em uso de um hipoglicemiante oral, com necessidade de intensificação de terapia medicamentosa. As seis indicações propostas são:

- Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante;
- Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante;
- Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante;
- Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante;
- Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante;



- Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante.

**Posologia e Forma de Administração:** Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg. A dose inicial recomendada é de 10 mg uma vez ao dia. Em pacientes com DM tipo 2 o tratamento deve ser individualizado com base na eficácia e tolerabilidade. A dose máxima é de 25 mg ao dia.

**Patente:** Processo 901.214.051. Data da concessão: 23/11/2010, válida até 23/11/2020.

**Contraindicações:** Pacientes com hipersensibilidade à empagliflozina, a algum dos componentes da sua formula ou maiores de 85 anos de idade. Em pacientes com doenças hereditárias raras que podem ser incompatíveis com os excipientes da formula, como por exemplo intolerância à galactose, assim como em pacientes com taxa de filtração glomerular  $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ .

**Precauções:** Pacientes em uso de empagliflozina podem apresentar cetoacidose diabética. Os pacientes precisam ser avaliados, independentemente do nível de glicemia quanto à presença de sintomas não específicos como náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade de respiração, confusão, cansaço anormal e sonolência. Assim, em caso de suspeita de cetoacidose, o tratamento deve ser interrompido.

Deve ser utilizado com cautela em pacientes com maior risco ou história de cetoacidose diabética, em uso de dieta com restrição de carboidratos (a combinação pode acarretar no aumento da produção de corpos cetônicos), doenças agudas, pancreáticas que podem sinalizar deficiência de insulina (história de pancreatite, cirurgia de pâncreas, entre outras), redução da dose de insulina, abuso de álcool, desidratação grave.

Em situações clínicas que podem predispor à cetoacidose como jejum prolongado devido à doença aguda ou cirurgia, os pacientes devem ser monitorados quanto à possibilidade de cetoacidose, assim como a interrupção temporária do tratamento.

Empagliflozina deve ser prescrita com cautela em pacientes com idade igual ou superior a 75 anos devido ao risco elevado de hipovolemia. Durante o período gestacional, seu uso deve ser evitado dado à reduzida evidência científica disponível, sendo classificado na categoria B de risco durante a gestação. No período de amamentação seu uso deve ser interrompido dado que os estudos desenvolvidos não excluem o risco da excreção do medicamento via leite materno. Com relação ao uso do medicamento durante o período fértil, inexistem estudos sobre o efeito da



medicação nesta fase. Todavia, estudos pré-clínicos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos sobre a fertilidade.

**Eventos adversos:**

- Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ): hipoglicemia (quando utilizado com sulfoniluréia ou insulina).
- Reações comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ): moníliase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais, micção aumentada, prurido, reações alérgicas de pele (ex. rash, urticária), infecções do trato urinário (incluindo pielonefrite e urosepse), sede, aumento dos lipídios séricos.
- Reações incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): hipovolemia, disúria, aumento da creatinina sérica, cetoacidose, taxa de filtração glomerular diminuída, aumento do hematócrito (para a dosagem 25 mg).
- Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): aumento do hematócrito (para a dosagem 10 mg).
- Reação com frequência desconhecida: angioedema.

A frequência do evento adverso hipoglicemia variou conforme o esquema terapêutico, assim quando utilizada a empagliflozina em monoterapia a frequência foi inferior a 1%, em combinação com metformina variou de 1,4 a 1,8%, em terapia tripla (metformina + sulfoniluréia + empagliflozina) variou de 11,5 a 16,1%. Em combinação com insulina a frequência variou de 19,5 a 36,1%, e, em combinação com múltiplas doses de insulina com ou sem metformina, variou de 39,8% a 57,7%. A hipoglicemia grave apresentou uma frequência de 1,3 a 1,4% dos casos.

Foram identificados nos Estados Unidos 12 casos de gangrena de Fournier (fasciíte necrosante) em pacientes que utilizavam um inibidor de SGLT2 entre 2013 e 2018. Como o diabetes é um fator de risco conhecido para a gangrena de Fournier, houve a pesquisa no sistema de notificação de evento adverso dos Estados Unidos (FAERS) de casos ocorridos com outras classes de antidiabéticos (insulinas, biguanidas, sulfoniluréias e dipeptidil peptidase-4), para ajudar a avaliar se os casos de gangrena de Fournier estão mais relacionados ao uso do SGLT2 ou com a condição subjacente de diabetes em oposição à droga. Para o período de 34 anos, entre 1984 e 2018, foram identificados apenas seis casos adicionais de gangrena de Fournier no FAERS, fortalecendo a plausibilidade de uma relação causal entre a ocorrência da doença e o uso dessa classe de medicamentos. Alerta publicado pela ANVISA em 2018 (Área: GGMON; Número: 52018) recomenda que os profissionais de saúde devem orientar pacientes quanto a identificação de sintomas relacionados a gangrena de Fournier (sensibilidade, vermelhidão ou



inchaço na área genital, além de febre e mal-estar) e busca de atendimento em caso de suspeita. A ANVISA solicitará a inclusão da nova informação sobre o risco de gangrena de Fournier nas bulas de todos os medicamentos contendo inibidores de SGLT2<sup>[15]</sup>.

## **DAPAGLIFLOZINA**

**Tipo:** Antidiabético

**Princípio ativo:** Dapagliflozina

**Nome comercial:** FORXIGA®

**Apresentação:** Comprimidos revestidos de 5mg ou 10 mg

**Detentor do registro:** Astrazeneca do Brasil Ltda

**Fabricante:** Astrazeneca do Brasil Ltda

**Indicação aprovada na Anvisa:** Tratamento de pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios.

**Indicação proposta pelo demandante:** Pacientes com idade  $\geq 35$  anos, com diagnóstico de DM2 e em uso de um hipoglicemiante oral, com necessidade de intensificação de terapia medicamentosa. As seis indicações propostas são:

- Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante;
- Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante;
- Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular que necessitam de 1ª intensificação com hipoglicemiante;
- Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante;
- Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante;





- Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular que necessitam de 2ª intensificação com hipoglicemiante.

**Posologia e Forma de Administração:** A dose recomendada é 10 mg, uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.

**Patente:** ANVISA aprovou o registro de genéricos, porém ainda não há nenhum sendo comercializado no Brasil até o momento.

**Contraindicações:** O medicamento é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a dapagliflozina ou aos outros componentes da fórmula do medicamento. Não deve ser administrado em pacientes com disfunção renal grave ou doença renal em fase final. Não deve ser usado por gestantes no segundo e terceiro trimestre de gravidez e mulheres que estejam amamentando.

**Precauções:** O efeito diurético (aumento do volume de urina) da dapagliflozina reduz o volume intravascular (líquidos dentro dos vasos). Para pacientes com risco de depleção de volume devido a condições coexistentes, o médico poderá indicar uma dose menor de dapagliflozina. Deve-se considerar a suspensão temporária do medicamento em pacientes que desenvolverem depleção de volume.

O medicamento não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada ou grave, ou seja, quando o funcionamento renal está diminuído. Portanto, como em todos os pacientes diabéticos, o funcionamento renal deve ser avaliado antes do início do tratamento com dapagliflozina e periodicamente.

A alteração da dose ou suspensão da medicação não é recomendada com base na idade. Pacientes mais velhos têm maior probabilidade de apresentar o funcionamento dos rins prejudicado. As mesmas recomendações para função renal fornecidas para todos os pacientes também se aplicam a pacientes idosos.

**Eventos adversos:**

Reações comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ): infecção genital (infecção da região genital por fungos), infecção no trato urinário (cistite, infecção dos rins, uretra ou próstata), dor nas costas, poliúria.

Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): Cetoacidose diabética (produção de ácidos sanguíneos em excesso).



Reação com frequência desconhecida:

Reações observadas durante os estudos clínicos: elevação da creatinina sanguínea (aumento dos níveis de creatina no sangue), infecções do trato urinário, aumento da frequência de fraturas ósseas (em pacientes com problemas renais), relatos de desidratação, hipovolemia (diminuição do volume sanguíneo), hipotensão (pressão baixa), infecções genitais, hipoglicemia, câncer de bexiga e de mama, alterações no hematócrito e alterações nos níveis de fósforo e lipídeos (colesterol total, triglicérides, colesterol HDL e colesterol LDL) no sangue, erupção cutânea.

Foram identificados nos Estados Unidos 12 casos de gangrena de Fournier (fasciíte necrosante) em pacientes que utilizavam um inibidor de SGLT2 entre 2013 e 2018. Como o diabetes é um fator de risco conhecido para a gangrena de Fournier, houve a pesquisa no sistema de notificação de evento adverso dos Estados Unidos (FAERS) de casos ocorridos com outras classes de antidiabéticos (insulinas, biguanidas, sulfoniluréias e dipeptidil peptidase-4), para ajudar a avaliar se os casos de gangrena de Fournier estão mais relacionados ao uso o SGLT2 ou com a condição subjacente de diabetes em oposição à droga. Para o período de 34 anos, entre 1984 e 2018, foram identificados apenas seis casos adicionais de gangrena de Fournier no FAERS, fortalecendo a plausibilidade de uma relação causal entre a ocorrência da doença e o uso dessa classe de medicamentos. Alerta publicado pela ANVISA em 2018 (Área: GGMON; Número: 52018) recomenda que os profissionais de saúde devem orientar pacientes quanto a identificação de sintomas relacionados a gangrena de Fournier (sensibilidade, vermelhidão ou inchaço na área genital, além de febre e mal-estar) e busca de atendimento em caso de suspeita. A ANVISA solicitará a inclusão da nova informação sobre o risco de gangrena de Fournier nas bulas de todos os medicamentos contendo inibidores de SGLT2<sup>[15]</sup>.



## 6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA EMPAGLIFLOZINA E DAPAGLIFLOZINA

### 6.1. Metanálise em rede

#### 6.1.1. Metodologia

A evidência disponível na literatura sobre o uso de empagliflozina e dapagliflozina em pacientes com DM2 foi sumarizada pela realização de metanálises em rede (PROSPERO: CRD42018085874), que possibilita a comparação simultânea de diversas intervenções.

As perguntas de pesquisa, para primeira e segunda intensificação, estruturadas no formato de questão PICO (*population, intervention, comparison, outcomes*), são apresentadas na Tabela 2.

**TABELA 2. PERGUNTAS ESTRUTURADAS PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes adultos com DM2 em uso de metformina com indicação para intensificação do tratamento
<b>Intervenção</b>	SGLT2
<b>Comparação</b>	Sulfonilureia
<b>Desfechos</b>	Hemoglobina glicada, mortalidade global, acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), principais eventos adversos cardíacos (MACE), progressão de doença renal, hipoglicemia grave.
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>População</b>	Pacientes adultos com DM2 em uso de metformina e sulfonilureia, com indicação para intensificação do tratamento
<b>Intervenção</b>	SGLT2
<b>Comparação</b>	Insulina
<b>Desfechos</b>	Hemoglobina glicada, mortalidade global, acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), principais eventos adversos cardíacos (MACE), progressão de doença renal, hipoglicemia grave.
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado



Foi realizada busca sistemática nas bases de dados Medline (OVID), Cochrane CENTRAL e PubMed. A mesma estratégia de busca utilizada pela diretriz do NICE em 2012 foi repetida nessas bases de dados, limitada ao período de 2012 a abril de 2018. A estratégia de busca completa para a base Medline (OVID) é apresentada no Anexo 1.

Três pares de revisores independentes conduziram a seleção de estudos e extração de dados, e dúvidas foram discutidas com um terceiro revisor. A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: primeiramente, os resultados da busca foram avaliados por meio de títulos e resumos; os artigos potencialmente elegíveis foram então lidos na íntegra. Os artigos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram incluídos. A Tabela 3 apresenta os critérios de elegibilidade utilizados.

**TABELA 3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

<b>Participantes / população:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Adultos (&gt;18 anos)</li><li>● Pacientes com DM2 (≥ 90% da população em estudo composta por pacientes com DM2)</li><li>● Com necessidade de intensificação do tratamento</li></ul>
<b>Intervenções e comparadores:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Insulina basal</li><li>● SGLT2</li><li>● Sulfonilureias</li><li>● TZD</li></ul>
<b>Desfecho(s):</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Hemoglobina glicada</li><li>● Mortalidade</li><li>● AVC</li><li>● IAM</li><li>● MACE</li><li>● Hipoglicemia grave</li><li>● Progressão de doença renal</li></ul>
<b>Delineamento:</b>



- 
- Ensaios clínicos randomizados em paralelo, com tratamento e seguimento maior ou igual a 24 semanas
  - Ensaios clínicos randomizados *crossover*, com primeira fase de tratamento com tempo maior ou igual a 24 semanas
- 

A extração de dados foi conduzida utilizando uma planilha previamente definida e validada pelo grupo. Antes de definir os dados como “não informado”, fontes adicionais de dados foram buscadas além da publicação principal do estudo: material suplementar, publicações adicionais do mesmo estudo e plataforma de registro de protocolos estudos (clinicaltrials.gov). Além disso, os dados extraídos e apresentados no material anexo da diretriz do NICE foram tabelados e utilizados para análise dos dados. No caso de o estudo apresentar mais de um tempo de seguimento, foi extraído o maior tempo de seguimento disponível. Para a coleta de dados priorizou-se análises por intenção de tratar. Caso este dado não fosse fornecido nos dados contínuos foram coletados dados da análise *per protocol*. Para os dados categóricos, as taxas de eventos foram calculadas a partir dos números de indivíduos randomizados. Estudos com mais de um braço com o mesmo medicamento em diferentes doses tiveram esses braços combinados. Os desfechos MACE, progressão de doença renal e hipoglicemia grave foram considerados conforme definição dos estudos. A maior parte dos trabalhos considerou MACE como IAM, AVC e morte cardiovascular; hipoglicemia grave como evento de hipoglicemia no qual o indivíduo necessitava ajuda de terceiros; e progressão da doença renal como a redução da taxa de filtração glomerular.

Os dados foram sumarizados utilizando metanálise tradicional para a comparação direta de dois braços de tratamento e metanálise em rede para a comparação simultânea de todos os braços de tratamento. Para o desfecho hemoglobina glicada a medida de efeito considerada foi a diferença bruta entre as médias (Dif M); para os desfechos binários foi considerado o risco relativo (RR).

Em relação à metanálise tradicional, todos os pares de tratamentos que apresentaram resultados para pelo menos um dos desfechos considerados nesta revisão foram sumarizados através do modelo de efeitos aleatórios com o método de Der Simonian e Laird para estimar a variabilidade entre os estudos. A medida metanalítica foi estimada utilizando o método do



inverso da variância para o desfecho quantitativo e o método de Mantel Haenzel para os desfechos binários. Heterogeneidade entre os estudos foi avaliada através da estatística  $I^2$  e o teste Q de Cochran. Viés de publicação foi avaliado através da inspeção visual dos gráficos de funil.

Todos os desfechos que apresentaram resultados para pares de tratamento que formavam uma rede de evidências foram sumarizados através de um modelo de rede. Os modelos considerados foram baseados nos modelos propostos por Dias et al<sup>[16]</sup>. Para o desfecho contínuo foi utilizado o modelo normal com função de ligação identidade cuja medida de efeito estimada é a Diferença Bruta entre Médias. Para os desfechos binários foi utilizado o modelo binomial com função de ligação log cuja medida de efeito estimada é o risco relativo. Ao total, foram realizadas 14 metanálises em rede: 7 para monoterapia e 7 para terapia de intensificação.

Os modelos de efeito fixo e de efeitos aleatórios com homogeneidade de variâncias foram, ambos, ajustados para todas as redes. Todos os modelos ajustados seguem a abordagem Bayesiana de inferência. Prioris conjugadas não informativas foram utilizadas. Para minimizar a autocorrelação intrínseca originada pela geração das cadeias de Markov foi escolhido, para cada rede, um valor de intervalo para considerar as simulações. Este valor foi determinado com base na inspeção visual dos gráficos de autocorrelação. A convergência das cadeias foi avaliada através da inspeção visual dos gráficos de trajetórias das cadeias. O número de simulações após a convergência utilizado para inferência foi determinado de modo a garantir que o erro de Monte Carlo fosse menor que 5% do desvio padrão amostral para todos os parâmetros de cada modelo. A escolha entre o modelo de efeito fixo e o de efeitos aleatórios foi realizada com base no valor do DIC de cada modelo. A avaliação de inconsistência entre evidência direta e indireta foi realizada através do método “*split node*” proposto por Dias et al<sup>[17]</sup>.

Alguns estudos utilizados nas redes de intensificação apresentaram múltiplos braços com tratamentos compostos em alguns braços. Estas composições, por vezes, formavam diferentes pares do interesse desta revisão. Assim, alguns estudos foram separados em estudos de pares independentes. Por exemplo: em um estudo de três braços (braço 1= saxagliptina + dapagliflozina + metformina, braço 2 = saxagliptina + placebo + metformina e braço 3= dapagliflozina + placebo + metformina), podemos fazer 3 comparações. No primeiro caso, a comparação braço 1 vs braço 2 é a comparação dapagliflozina vs placebo (com saxagliptina e



metformina como co-intervenções); braço 1 vs braço 3 é a comparação saxagliptina vs placebo (com dapagliflozina e metformina como co-intervenções); e braço 2 vs braço 3 é a comparação saxagliptina vs dapagliflozina (com placebo e metformina como co-intervenções). Assim, o braço 1 é considerado como dapagliflozina na comparação com braço 2 e como saxagliptina na comparação com braço 3. Nesta situação, para a metanálise de rede, o estudo foi dividido em 3 estudos independentes: dapagliflozina vs placebo, saxagliptina vs placebo e dapagliflozina vs saxagliptina. Os resultados de cada braço foram divididos por 2 visto que entraram em duas comparações. Para o desfecho contínuo a divisão foi feita no tamanho amostral e mantida a mesma média. Para os desfechos binários foi dividido o número de pacientes e o número de eventos. Quando o tamanho amostral era ímpar este foi considerado como número de pacientes menos 1.

Estudos com zero eventos podem causar instabilidade no ajuste das redes, principalmente quando o estudo com zero eventos é o único estudo do par. Assim, nestas situações, foram realizados ajustes conservadores. Estudos com zero eventos nos dois braços foram excluídos das análises. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software R (versão 3.5.2), pacotes meta, metafor, gemtc, coda e rjags.

Os fármacos foram ranqueados conforme a probabilidade de ser a melhor opção de tratamento conforme a sumarização feita através do cálculo SUCRA (área sob a curva de classificação cumulativa - *Surface under the cumulative curve*) proposto por Salanti et al<sup>[18]</sup>.

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliando utilizando a *Cochrane Risk of Bias (RoB) tool*<sup>[19]</sup>. A qualidade da evidência foi avaliada utilizando a metodologia GRADE<sup>[20]</sup>. Foram desenvolvidas tabelas de evidências para cada questão PICO, onde a comparação de cada par foi avaliada considerando os critérios: risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta, imprecisão dos resultados e viés de publicação. Para as comparações nas metanálises em rede também foram avaliados a incoerência entre a evidência direta e a indireta e intransitividade. No



Anexo 2 há definição dos domínios utilizados na avaliação da qualidade da evidência segundo metodologia GRADE.

### **6.1.2. Resultados**

A Figura 2 apresenta o fluxo de seleção dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas metanálises de monoterapia e terapia de intensificação. Das 9.211 referências encontradas (já excluindo duplicações), 750 foram selecionadas para avaliação dos textos completo, e 357 artigos foram incluídos na revisão. Junto com os 190 artigos incluídos na revisão sistemática do NICE, o total de artigos incluídos nas análises foi 547. Entre eles, 236 avaliaram uso dos medicamentos como terapia de intensificação. A lista de referências dos artigos incluídos nas metanálises de terapia de intensificação está apresentada no Anexo 3. Abaixo, serão descritos os resultados das análises para intensificação de tratamento, cenário no qual está sendo solicitado a incorporação de medicamentos da classe SGLT2 como uma das opções terapêuticas

Foram realizadas sete metanálises em rede para avaliar os efeitos das 11 intervenções como terapias de intensificação. As redes formadas em cada análise são apresentadas no Anexo 4.

Serão apresentados os resultados das comparações entre SGLT2 vs sulfonilureias (





tabela 4) e SGLT2 vs insulina (

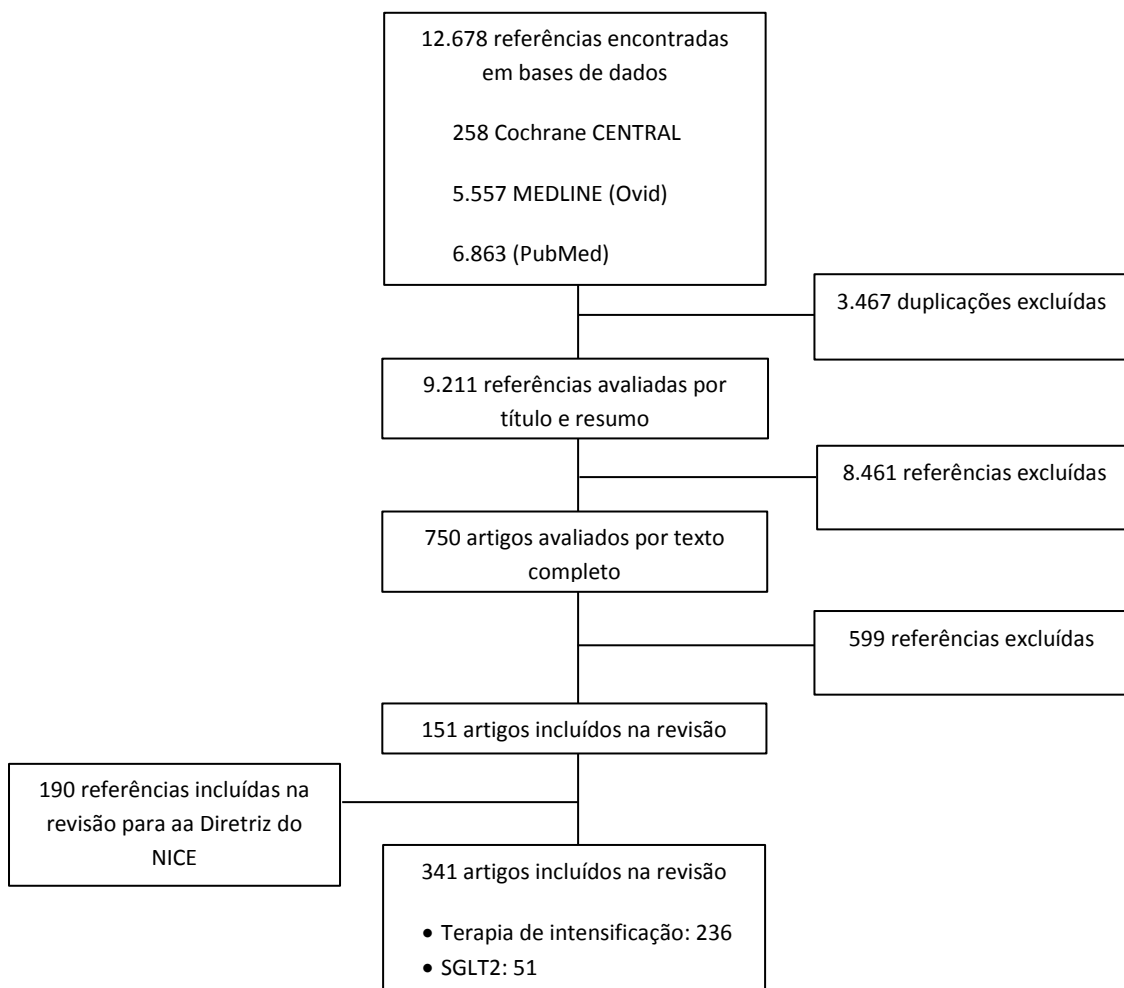


Tabela 5), os dois medicamentos atualmente disponíveis no SUS frequentemente utilizados como terapia de intensificação.

Para o desfecho hemoglobina glicada, SGLT2 apresentou uma redução não significativa em comparação a sulfonilureias (Dif M -0,13; IC 95% -0,25 a -0,02, qualidade da evidência baixa) e insulinas (Dif M -0,09; IC 95% -0,24 a 0,06, qualidade da evidência baixa).

Em relação ao desfecho mortalidade, o uso de SGLT2 não apresentou efeito estatisticamente significativo quando comparado ao uso de sulfonilureias (RR 1,00; IC 95% 0,69 a 1,45, qualidade da evidência baixa) ou insulinas (RR 0,85; IC 95% 0,48 a 1,52, qualidade da evidência muito baixa).

**FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS PARA A METANÁLISE EM REDE**





O uso de SGLT2 também não apresentou diferenças em comparação a sulfonilureias (RR 0,89; IC 95% 0,54 a 1,51, qualidade da evidência baixa) ou insulinas (RR 2,66; IC 95% 1,00 a 9,19, qualidade da evidência muito baixa) para o desfecho AVC.

Para o desfecho IAM, não houve diferença significativa entre SGLT2 e sulfonilureias (RR 0,77; IC 95% 0,52 a 1,15, qualidade da evidência baixa) ou insulinas (RR 0,76; IC 95% 0,36 a 1,56, qualidade da evidência baixa).

O tratamento com SGLT2 causou redução nas taxas de MACE em comparação a sulfonilureias (RR 0,49; IC 95% 0,28 a 0,83, qualidade da evidência baixa); não foi observada diferença significativa em comparação a insulinas (RR 0,64; IC 95% 0,13 a 2,55, qualidade da evidência baixa).

Foi comparada a taxa de progressão da doença renal entre pacientes que receberam SGLT2 e sulfonilureias. O uso de SGLT2 não foi associado com alterações significativas nesse desfecho (RR 1,03; IC 95% 0,55 a 1,83; qualidade da evidência baixa).

A taxa de hipoglicemia grave foi reduzida em pacientes que receberam SGLT2 em comparação a sulfonilureias (RR 0,23; IC 95% 0,14 a 0,37, qualidade da evidência moderada), mas a diferença não foi significativa em comparação a insulinas (RR 0,67; IC 95% 0,34 a 1,27, qualidade da evidência muito baixa).



**TABELA 4. COMPARAÇÃO SGLT2 VS SULFONILUREIAS**

No dos estudos	Delineamento	Avaliação da evidência					Número de eventos e pacientes			Efeito		Qualidade da evidência
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	SGLT2	Sulfonilureias	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
<b>HbA1c (seguimento: SGLT2 = mediana 50, de 24 a 338 semanas; sulfonilureias = mediana 52, de 24 a 229 semanas; avaliado com: NMA)</b>												
51/46	ECR	grave	grave	não grave	não grave	nenhuma	15325	10898	-	<b>DM 0.13% mais baixo</b> (0.25 mais baixo para 0.02 mais baixo)		⊕⊕○○ BAIXA
<b>Mortalidade total (seguimento: SGLT2 = mediana 64, de 24 a 338 semanas; sulfonilureias = mediana 104, de 24 a 229 semanas; avaliado com: NMA)</b>												
31/19	ECR	grave	não grave	não grave	grave	nenhuma	1675/23245 (7.21%)	Metanálise 92/12121 (0.76%)	<b>RR 1.0</b> (0.69 para 1.45)	<b>0 menos por 1.000</b> (de 2 menos para 3 mais)		⊕⊕○○ BAIXA
								População geral 15.97% <sup>a</sup>		<b>0 menos por 1.000</b> (de 50 menos para 72 mais)		
								População de alto risco 26.97% <sup>a</sup>		<b>0 menos por 1.000</b> (de 83 menos para 121 mais)		
<b>AVC (seguimento: SGLT2 = mediana 52, de 24 a 338 semanas; sulfonilureias = mediana 79, de 24 a 229 semanas; avaliado com: NMA)</b>												
19/14	ECR	grave	não grave	não grave	grave	nenhuma	706/18660 (3.78%)	Metanálise 43/8040 (0.53%)	<b>RR 0.89</b> (0.54 para 1.51)	<b>1 menos por 1.000</b> (de 2 menos para 3 mais)		⊕⊕○○ BAIXA
								População geral 3.49% <sup>a</sup>		<b>4 menos por 1.000</b> (de 16 menos para 18 mais)		
								População de alto risco 5.71% <sup>a</sup>		<b>6 menos por 1.000</b> (de 26 menos para 29 mais)		
<b>IAM (seguimento: SGLT2 = mediana 52, de 24 a 338 semanas; sulfonilureias = mediana 104, de 24 a 229 semanas; avaliado com: NMA)</b>												
28/18	ECR	grave	não grave	não grave	grave	nenhuma	481/22432 (2.14%)	Metanálise 58/9719 (0.60%)	<b>RR 0.77</b> (0.52 para 1.15)	<b>1 menos por 1.000</b> (de 3 menos para 1 mais)		⊕⊕○○ BAIXA
								População geral 4.73% <sup>a</sup>		<b>11 menos por 1.000</b> (de 23 menos para 7 mais)		
								População de alto risco 9.20% <sup>a</sup>		<b>21 menos por 1.000</b> (de 44 menos para 14 mais)		
<b>MACE (seguimento: SGLT2 = mediana 272, de 206 a 338 semanas; sulfonilureias = mediana 105, de 104 a 229 semanas; avaliado com: indireta)</b>												
2/3	ECR	grave	não grave	não grave	não grave	Intransitividade : grave	1030/10482 (9.83%)	Metanálise 145/3142 (4.61%)	<b>RR 0.49</b> (0.28 para 0.83)	<b>24 menos por 1.000</b> (de 33 menos para 8 menos)		⊕⊕○○ BAIXA
								EMPA-REG 15.02% <sup>b</sup>		<b>77 menos por 1.000</b> (de 108 menos para 26 menos)		
<b>Progressão da doença renal (seguimento: SGLT2 = mediana 102, de 26 a 208 semanas; sulfonilureias = mediana 104, de 104 a 229 semanas; avaliado com: NMA)</b>												
17/6	ECR	grave	não grave	não grave	grave	nenhuma	556/15515 (3.58%)	Metanálise 304/4147 (7.33%)	<b>RR 1.03</b> (0.55 para 1.83)	<b>2 mais por 1.000</b> (de 33 menos para 61 mais)		⊕⊕○○ BAIXA
								EMPA-REG 23.11% <sup>c</sup>		<b>7 mais por 1.000</b> (de 104 menos para 192 mais)		
<b>Hipoglicemia grave (seguimento: SGLT2 = mediana 52, de 24 a 208 semanas; sulfonilureias = mediana 79, de 24 a 229 semanas; avaliado com: NMA)</b>												



23/16	ECR	grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	130/14440 (0.90%)	Metanálise 107/7373 (1.45%)	<b>RR 0.23</b> (0.14 para 0.37)	<b>11 menos por 1.000</b> (de 12 menos para 9 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA
-------	-----	-------	-----------	-----------	-----------	---------	----------------------	--------------------------------	------------------------------------	---	------------------



**TABELA 5. COMPARAÇÃO SGLT2 VS INSULINA**

No dos estudos	Delineamento	Avaliação da evidência					Número de eventos e pacientes		Efeito		Qualidade da evidência
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	SGLT2	Insulinas	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
<b>HbA1c (seguimento: SGLT2 = mediana 50, de 24 a 338 semanas; insulinas = mediana 26, de 54 a 156 semanas; avaliado com: indireta)</b>											
51/27	ECR	grave	grave	não grave	não grave	Intransitividade: grave	15325	5657	-	DM 0.09 mais baixo (0.24 mais baixo para 0.06 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA
<b>Mortalidade total (seguimento: SGLT2 = mediana 64, de 24 a 338 semanas; insulinas = mediana 30, de 24 a 156 semanas; avaliado com: indireta)</b>											
31/11	ECR	grave	não grave	não grave	grave	Intransitividade: grave	1675/2324 5 (7.21%)	Metanálise 16/2956 (0.54%)	RR 0.85 (0.48 para 1.52)	<b>1 menos por 1.000</b> (de 3 menos para 3 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
								População geral 15.97% <sup>a</sup>		<b>24 menos por 1.000</b> (de 83 menos para 83 mais)	
								População alto risco 26.97% <sup>a</sup>		<b>40 menos por 1.000</b> (de 140 menos para 140 mais)	
<b>AVC (seguimento: SGLT2 = mediana 52, de 24 a 338 semanas; insulinas = mediana 30, de 26 a 156 semanas; avaliado com: indireta)</b>											
19/5	ECR	grave	não grave	não grave	muito grave	nenhuma	706/18660 (3.78%)	Metanálise 1/1299 (0.08%)	RR 2.66 (1.00 para 9.19)	<b>1 mais por 1.000</b> (de 0 menos para 6 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
								População geral 3.49% <sup>a</sup>		<b>58 mais por 1.000</b> (de 0 menos para 286 mais)	
								População alto risco 5.71% <sup>a</sup>		<b>95 mais por 1.000</b> (de 0 menos para 468 mais)	
<b>IAM (seguimento: SGLT2 = mediana 52, de 24 a 338 semanas; insulinas = mediana 51, de 24 a 156 semanas; avaliado com: indireta)</b>											
28/8	ECR	grave	não grave	não grave	grave	nenhuma	481/22432 (2.14%)	Metanálise 10/2664 (0.38%)	RR 0.76 (0.36 para 1.56)	<b>1 menos por 1.000</b> (de 2 menos para 2 mais)	⊕⊕○○ BAIXA
								População geral 4.73% <sup>a</sup>		<b>11 menos por 1.000</b> (de 30 menos para 26 mais)	
								População alto risco 9.20% <sup>a</sup>		<b>22 menos por 1.000</b> (de 59 menos para 52 mais)	
<b>MACE (seguimento: SGLT2 = mediana 272, de 206 a 338 semanas; insulinas = mediana 52.5, de 52 a 53 semanas; avaliado com: indireta)</b>											
2/2	ECR	grave	não grave	não grave	grave	nenhuma	1030/1048 2 (9.83%)	Metanálise 5/1246 (0.40%)	RR 0.64 (0.13 para 2.55)	<b>1 menos por 1.000</b> (de 3 menos para 6 mais)	⊕⊕○○ BAIXA
								EMPA-REG 15.02% <sup>b</sup>		<b>54 menos por 1.000</b> (de 131 menos para 233 mais)	
<b>Hipoglicemia grave (seguimento: SGLT2 = mediana 52, de 24 a 208 semanas; insulinas = mediana 30, de 24 a 156 semanas; avaliado com: indireta)</b>											
23/9	ECR	grave	não grave	não grave	grave	Intransitividade: grave	130/14440 (0.90%)	Metanálise 25/2224 (1.12%)	RR 0.67 (0.34 para 1.27)	<b>4 menos por 1.000</b> (de 7 menos para 3 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA



Além disso, foram avaliados individualmente os estudos incluídos na metanálise que apresentaram SGLT2 como uma das intervenções. Suas características principais e resultados foram extraídos e são reportados em forma de tabelas. O risco de viés desses estudos foi avaliado utilizando a *Cochrane risk of bias tool*. Os estudos com maior tamanho amostral e tempo de seguimento para cada medicamento são descritos em maior detalhe.

## **6.2. Estudos de SGLT2**

Foram incluídos na rede 51 estudos que avaliaram em pelo menos um dos seus grupos a classe de medicamentos SGLT2. A descrição das principais características do estudo e das características basais dos pacientes incluídos é apresentada na Tabela 6; os resultados para esses estudos, para os desfechos avaliados nas metanálises em rede, são apresentados na



Tabela 7.





**TABELA 6. DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE EM REDE PARA INTERVENÇÃO COM SGLT2**

Autor, ano	Intervenção	Comparador	Co-intervenção	N total	Seguimento (semanas)	Sexo (% homens)	Idade (média ± DP)	HbA1c basal (média ± DP)
Bailey 2013	Dapagliflozina - 2,5 - 10mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500mg/dia, Pioglitazone ou acarbose	546	102	53,3	53,9	8,05
Bolinder 2013	Dapagliflozina - 10mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500mg/dia	182	102	55,5	60,7 ±7,5	7,17 ±0,49
Cefalu 2015	Dapagliflozina - 10mg (1x/dia)	Placebo	Hipoglicemiante oral (47,95%), hipoglicemiante oral + Insulina (35,3%), apenas insulina (16,75%)	914	52	68,3	62,9	8,13
Del Prato 2015	Dapagliflozina - 2,5, 5 ou 10mg (1x/dia)	Sulfo_glipizide - 5, 10 ou 20mg dia	Metformina 1500–2500mg/dia	814	208	55,1	58,4	7,7
Ekholm 2017 (A)	Dapagliflozina - 10mg (1x/dia)	Placebo	DPP4_saxagliptina 5 mg + Metformina ≥1500mg/dia	314	24	49,3	54,3	8,92
Henry 2012 (1,1)	Dapagliflozina - 5mg (1x/dia)	Placebo	Metformina XR 500-2000mg/dia	395	24	44,3	51,9 ±9,8	9,17 ±1,33
Henry 2012 (1,2)	Dapagliflozina - 10mg (1x/dia)	Placebo	Metformina XR 500-2000mg/dia	419	24	51,8	51,6 ±10,7	9,1 ±1,3
Jabbour 2014	Dapagliflozina - 10 mg (1x/dia)	Placebo	metformina ≥1500mg (2x/d) + sitagliptina 100mg (1x/d)	447	48	54,7	54,8 ±10,3	7,95 ±0,8
Kohan 2014	Dapagliflozina - 5mg ou 10mg (1x/dia)	Placebo	Indefinido (Insulina 65,5%, Sulfonilreria 25%, Tiazolidinedionas 1,2%, Outras 8,3%)	252	104	66,1	67,4 ±8,4	8,35 ±1,11
Leiter 2016	Dapagliflozina - 10mg (1x/dia)	Placebo	Terapia usual (insulina, hipoglicemiante oral ou combinações)	1887	104	67,6	63,3 ±7,3	8,1 ±0,8
Ljunggren 2012	Dapagliflozina - 10mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500mg	182	50	55,5	60,7 ±7,5	7,17 ±0,49
Mathieu 2015	Dapagliflozina - 10mg (1/dia)	Placebo	Metformina ≥1500mg/dia + Saxagliptin 5mg/dia	320	24	45,6	55,1 ±9,1	8,20 ±0,97
Matthaei 2015 (2)	Dapagliflozina - 10 mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500mg/d + Sulfoniluréias (>50% dose máxima)	218	52	49,1	61 ±9,4	8,16 ±0,89
Nauck 2014 (2)	Dapagliflozina - 2,5-10mg (1x/dia)	Sulfo_glipizide - 5-20mg dia	Metformina ≥1500mg/dia	814	104	55,1	58,5 ±9,5	7,7 ±0,9
Rosenstock 2012	Dapagliflozina - 5-10 mg (1x/dia)	Placebo	Pioglitazone	420	48	49,5	53,5 ±10,8	8,37 ±0,99
Rosenstock 2014 (1) (C)	Dapagliflozina - 10 mg (1x/dia)	Placebo	Metformina e saxagliptina	355	24	50	54 ±10	8,94 ±1,13



Wilding 2012	Dapagliflozina - 2,5 - 10mg (1x/dia)	Placebo	Insulina	807	48	47,7	59,3 ±5,5	8,53 ±0,59
Yang 2017	Dapagliflozina - 10mg (1x/dia)	Placebo	Insulina (100%) e outras hipoglicemiantes orais (60,3%)	272	24	47,8	57,5 ±8,7	8,54 ±0,78
Araki 2015 (2)	Empagliflozina - 10mg ou 25mg (1x/dia)	Metformina - 1000-2250mg (2- 3x/dia)	Sulfoniluréias, Tiazolidinedionas, AGI, DPP4 ou glinidas	336	52	72,7	61,3 ±9,8	8,01 ±0,75
Barnett 2014	Empagliflozina - 10 - 25 mg (1x/dia)	Placebo	Metformina (12,8%), 9,7% (insulina monoterapia), Metformina + Sulfo (23,4%), Metformina + insulina (20,7%), outras terapias (33,4%)	290	52	57	64,9	8,03
DeFronzo 2015 (A)	Empagliflozina - 10mg (1x/dia)	DPP4_ linagliptina -5mg dia	Metformina ≥1500 mg/dia	405	52	53,7	56,2	7,96
DeFronzo 2015 (C)	Empagliflozina - 25mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500 mg/dia +DPP4_ linagliptina 5 mg	397	52	53,7	56,2	7,96
Haring 2014	Empagliflozina - 10mg ou 25mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500 mg/dia, dose máxima tolerada, ou dose máxima indicada em bula)	638	24	57	55,7 ±9,9	7,9 ±0,85
Haring 2015	Empagliflozina - 10mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500 mg/dia ou dose máxima tolerada, ou dose máxima indicada em bula e sulfo (≥ 50% do máximo recomendado) ou a dose máxima tolerada	666	76	50,9	57,1	8,1
Kovacs 2015	Empagliflozina - 10mg ou 25mg (1x/dia)	Placebo	Pioglitazona ≥30mg/dia + Metformina ≥1500mg/dia (75,8% dos participantes)	498	76	48,4	54,5 ±9,8	8,09 ±0,88
Merker 2015	Empagliflozina - 10mg (1x/dia)	Placebo	Metformina (≥1500 mg/dia, dose máxima tolerada ou dose máxima indicada em bula)	638	76	56,7	55,7 ±9,9	7,9 ±0,9
Ridderstrale 2014	Empagliflozina - 25mg (1x/dia)	Sulfo_glimepirida -1-4 mg/dia	Metformina	1549	104	55	55,9 ±10,3	7,92 ±0,83
Rosenstock 2014 (3)	Empagliflozina - 10 - 25mg (1x/dia)	Placebo	Insulina (100%) e Metformina (71%)	563	52	45	56,7 ±9,5	8,34 ±0,73
Rosenstock 2015	Empagliflozina - 10 - 25mg (1x/dia)	Placebo	Todos em uso de insulina; 79% em uso de metformina	494	78	55,8	58,8 ±9,9	8,2 ±0,8
Sfteland 2016	Empagliflozina - 10 ou 25mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500mg/dia e linagliptina 5mg/dia	333	24	60,2	55,2 ±9,7	7,97 ±0,83



Zinman 2015	Empagliflozina - 10 - 25mg (1x/dia)	Placebo	Tratamento variável, 75% uso de metformina, 40% em uso de insulina e sulfo	7020	206	71,6	63,1 ±8,7	8,07 ±0,8
Bode 2015	Canagliflozina - 100 - 300mg (1x/dia)	Placebo	Metformina (85,3%), sulfoniluréias (48,3%), tiazolidinedionas (12,2%), DPP-4 (9,1%), outros hipoglicemiantes orais (6,7%), Insulina (32,8%), Metformina + sulfo (43,6%), Metformina + insulina (25,2%), Sulfo + Insulina (7,7%), outros + insulina (6,3%)	714	104	55,5	63,6	7,7
Forst 2014	Canagliflozina - 100-300mg (1x/dia)	Placebo	Metformina 1500-2000mg/dia + pioglitazona 30-45mg/dia	342	52	63,2	57,4	7,9
Kadowaki 2017 (2)	Canagliflozina - 100mg (1x/dia)	Placebo	Teneligliptin 20mg	138	24	77,5	57,2 ±9,2	8,03 ±0,88
Lavalle-Gonzalez (A) 2013	Canagliflozina - 100 ou 300mg (1x/dia)	DPP4_sitagliptina -100mg (1x/dia)	Metformina (≥ 2000mg/dia ou ≥1500 se dose maior não tolerada)	1101	26	47,1	55,4 ±9,4	7,9 ±0,9
Lavalle-Gonzalez (C) 2013	Canagliflozina - 100 ou 300mg (1x/dia)	Placebo	Metformina (≥ 2000mg/dia ou ≥1500 se dose maior não tolerada)	918	26	47,1	55,4 ±9,4	7,9 ±0,9
Leiter 2015	Canagliflozina - 100mg (1x/dia)	Sulfo_glimepirida - Glimepiride 6- 8mg	Metformina (≥ 2000mg/dia ou ≥1500 se dose maior não tolerada)	1450	104	52,1	56,2 ±9,2	7,8 ±0,8
Neal 2017	Canagliflozina - 100 ou 300mg (1x/dia)	Placebo	Terapia usual de acordo com diretriz local	10142	338	64,2	63,3 ±8,3	8,2 ±0,9
Rosenstock 2016 (A)	Canagliflozina - 100-300mg (1x/dia)	Placebo	Metformina 1000mg (2x/dia)	711	26	47,8	54,9 ±9,9	8,85 ±1,38
Scherthner 2013	Canagliflozina - 300mg (1x/dia)	DPP4_sitagliptina -100mg (1x/dia)	Metformina + sulfoniluréias (100%)	756	52	55,9	56,7 ±9,3	8,1 ±0,9
Wilding 2013 (1)	Canagliflozina - 100 - 300mg (1x/dia)	Placebo	Metformina + sulfoniluréias (100%)	469	52	51	56,8 ±9,3	8,1 ±0,9
Yale 2014	Canagliflozina - 100 - 300mg (1x/dia)	Placebo	70% uso de insulina	269	52	60,6	68,5 ±8,3	8,0 ±0,9
Dagogo-Jack 2017	Ertugliflozin - 5mg ou 15mg QD	Placebo	Metformina e sitagliptina	464	52	56,9	59,1 ±9	8 ±0,9
Grunderberg 2018	Ertugliflozin - 5mg ou 15mg QD	Placebo	Metformina: 24%; DPP4:13,5%; GLP1: 2,8% Insulinas: 55,9%; Sulfo: 40,3%	468	52	49,5	67,3 ±8,6	8,2 ±0,9
Hollander 2018	Ertugliflozin - 5mg ou 15mg QD	Sulfo_Glimiperide - 6 or 8mg q,d	Metformina 100%	1326	52	48,5	58,2 ±9,6	7,8 ±0,6



Kashiwagi 2015 (1)	Ipragliflozin - 50mg (1x/dia)	Placebo	2 semanas placebo <i>run-in</i>	168	24	58,9	56,7 ±10,2	8,29 ±0,73
Kashiwagi 2015 (2)	Ipragliflozin - 50mg (1x/dia)	Placebo	Manutenção do hipoglicemiante oral pré- estudo (a-GI, Sulfo, Pioglitazone)	165	24	78,1	64,4 ±6,7	7,54 ±0,54
Lu 2016	Ipragliflozin - 50mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500mg (dose pré-estudo)	170	24	45,2	53,7 ±11,3	7,74 ±0,74
Pratley 2017 (A)	Ertugliflozin - 5 ou 15mg (1x/dia)	DPP4_Sitagliptin - 100mg/dia	Metformina ≥1500 mg/dia	745	52	54	55,1 ±8,0	8,58 ±0,78
Pratley 2017 (C)	Ertugliflozin - 5 ou 15mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500 mg/dia + Sitagliptina 100mg/dia	735	52	54	55,1 ±8,0	8,58
Rosenstock 2017	Ertugliflozin 5 ou 15mg (1x/dia)	Placebo	Metformina ≥1500 mg/dia, 30,4% dos pacientes faziam uso de um segundo hipoglicemiante	621	26	46,4	56,6 ±8,8	8,1 ±0,9



**TABELA 7. DESCRIÇÃO DOS VALORES FINAIS DE HEMOGLOBINA GLICADA E NÚMERO DE EVENTOS DE INTERESSE NOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE**

Autor, ano	Grupo	N <sup>a</sup>	HbA1c	N <sup>b</sup>	Mace	AVC	Morte	IAM	Doença renal	Hipoglicemia grave
			Média (DP)						Número de eventos	
Araki 2015	Intervenção	273	7,1	273	---	1	1	2	1	0
	Controle	63	6,9	63	---	0	0	0	0	0
Bailey 2013	Intervenção	266	7,4	409	---	---	2	---	12	0
	Controle	73	8,1	173	---	---	1	---	2	0
Barnett 2014	Intervenção	195	7,4	195	---	---	0	---	---	2
	Controle	95	8,1	95	---	---	0	---	---	0
Bode 2015	Intervenção	477	7,3 (1,0)	477	---	1	2	---	---	11
	Controle	237	8,0 (1,2)	237	---	0	0	---	---	8
Bolinder 2013	Intervenção	60	6,9	91	---	---	1	---	3	0
	Controle	49	7,3	91	---	---	0	---	0	0
Cefalu 2015	Intervenção	243	7,7	455	---	0	7	1	16	---
	Controle	151	8,3	459	---	1	2	2	10	---
Dagogo-Jack 2017	Intervenção	235	7,0 (0,7)	311	---	---	0	0	---	0
	Controle	73	7,3 (0,7)	153	---	---	0	1	---	1
DeFronzo 2015 (A)	Intervenção	223	7,2	277	---	---	1	1	---	0
	Controle	90	7,5	128	---	---	0	1	---	0
DeFronzo 2015 (C)	Intervenção	233	6,8	269	---	---	1	0	---	0
	Controle	90	7,5	128	---	---	0	1	---	0
Del Prato 2015	Intervenção	79	7,6	406	---	---	2	0	1	0
	Controle	71	7,5	408	---	---	5	1	0	3
Ekholm 2017 (A)	Intervenção	160	7,5	---	---	---	---	---	---	---
	Controle	154	8,1	---	---	---	---	---	---	---
Forst 2014	Intervenção	113	7,0	227	---	---	0	---	---	0
	Controle	115	7,7	115	---	---	0	---	---	0
Grunderberg 2018	Intervenção	202	7,9	322	---	1	7	5	---	---
	Controle	99	7,8	154	---	2	3	0	---	---
Haring 2014	Intervenção	431	7,2	431	---	---	0	---	---	0
	Controle	207	7,8	207	---	---	0	---	---	0



Haring 2015	Intervenção	441	7,4	441	---	---	1	1	---	1
	Controle	225	8,2	225	---	---	0	0	---	1
Henry 2012 (1.1)	Intervenção	185	7,1 (1,2)	194	---	---	0	0	---	0
	Controle	195	7,8 (1,5)	201	---	---	0	0	---	0
Henry 2012 (1.2)	Intervenção	202	7,1 (1,0)	211	---	---	0	0	---	0
	Controle	203	7,6 (1,4)	208	---	---	1	1	---	0
Hollander 2018	Intervenção	889	7,2	889	---	2	6	2	---	2
	Controle	437	7,1	439	---	1	1	0	---	10
Jabbour 2014	Intervenção	223	7,7	223	---	---	0	---	---	---
	Controle	224	8,5	224	---	---	1	---	---	---
Kadowaki 2017 (2)	Intervenção	70	7,2	70	---	0	0	---	---	0
	Controle	68	7,8	68	---	1	0	---	---	0
Kashiwagi 2015 (1)	Intervenção	112	7,4 (0,7)	112	---	---	0	---	---	0
	Controle	56	8,8 (0,9)	56	---	---	0	---	---	0
Kashiwagi 2015 (2)	Intervenção	118	7,1	---	---	---	---	---	---	---
	Controle	46	7,3	---	---	---	---	---	---	---
Kohan 2014	Intervenção	18	7,3	168	---	---	5	3	10	2
	Controle	4	7,9	84	---	---	5	2	6	4
Kovacs 2015	Intervenção	333	7,4 (0,9)	333	---	1	4	1	---	1
	Controle	165	8,8 (0,9)	165	---	0	1	1	---	1
Lavalle-Gonzalez 2013 (A)	Intervenção	735	7,0	735	---	1	1	0	---	---
	Controle	366	7,1	366	---	0	0	0	---	---
Lavalle-Gonzalez 2013 (C)	Intervenção	735	7,0	735	---	1	1	0	---	---
	Controle	183	7,8	183	---	0	0	0	---	---
Leiter 2015	Intervenção	968	7,1	968	---	---	6	0	0	4
	Controle	482	7,3	482	---	---	2	1	6	16
Leiter 2016	Intervenção	279	7,2 (0,8)	942	---	---	2	3	15	1
	Controle	280	7,3 (1,1)	945	---	---	4	3	18	1
Ljunggren 2012	Intervenção	91	6,8	91	---	---	1	1	---	0
	Controle	89	7,2	91	---	---	0	0	---	0
Lu 2016	Intervenção	85	6,8 (0,6)	87	---	---	---	---	---	0
	Controle	83	7,3 (0,8)	83	---	---	---	---	---	0



Mathieu 2015	Intervenção	158	7,4	160	---	---	0	---	0	0
	Controle	158	8,1	160	---	---	0	---	0	0
Matthaei 2015 (2)	Intervenção	108	7,2	109	---	---	0	---	2	0
	Controle	108	8,1	109	---	---	0	---	0	0
Merker 2015	Intervenção	430	7,2	431	---	---	0	---	---	1
	Controle		7,9	207	---	---	0	---	---	1
Nauck 2014 (2)	Intervenção	233	7,4	406	---	---	0	0	25	0
	Controle	208	7,6	408	---	---	4	1	18	3
Neal 2017	Intervenção	556	8,1	5795	540	145	369	189	---	---
	Controle	245	8,3	4347	471	129	312	185	---	---
Pratley 2017 (A)	Intervenção	498	7,6	498	---	1	1	1	---	2
	Controle	247	7,7	247	---	1	0	1	---	0
Pratley 2017 (C)	Intervenção	488	7,2	488	---	1	1	2	---	0
	Controle	247	7,7	247	---	1	0	1	---	0
Ridderstrale 2014	Intervenção	765	7,3	769	---	2	5	1	---	---
	Controle	780	7,4	780	---	2	5	7	---	---
Rosenstock 2012	Intervenção	281	7,3	281	---	---	1	1	4	0
	Controle	139	7,8	139	---	---	0	0	1	0
Rosenstock 2014 (3)	Intervenção	237	7,1 (0,85)	375	---	---	1	1	1	4
	Controle	115	7,5 (0,96)	188	---	---	0	0	0	3
Rosenstock 2014 (1) (C)	Intervenção	158	7,5	179	---	---	---	1	---	0
	Controle	143	8,1	176	---	---	---	0	---	0
Rosenstock 2015	Intervenção	227	7,7 (1,1)	324	---	0	0	1	1	2
	Controle	112	8,1 (1,1)	170	---	1	1	0	0	0
Rosenstock 2016 (A)	Intervenção	471	7,1	474	---	1	0	---	4	0
	Controle	230	7,5	237	---	0	1	---	0	1
Rosenstock 2017	Intervenção	377	7,3 (0,8)	412	---	---	0	---	---	1
	Controle	151	7,8 (1,1)	209	---	---	0	---	---	1
Scherthner 2013	Intervenção	377	7,1	378	---	1	2	0	---	15
	Controle	378	7,4	378	---	0	0	2	---	13
Sfteland 2016	Intervenção	200	7,3 (0,8)	223	---	---	0	---	---	1
	Controle	88	8,1 (0,9)	110	---	---	0	---	---	0



Wilding 2012	Intervenção	607	7,7	610	---	2	4	1	---	8
	Controle	193	8,0	197	---	1	0	0	---	2
Wilding 2013 (1)	Intervenção	307	7,2	313	---	1	0	0	---	2
	Controle	150	8,1	156	---	0	0	0	---	1
Yale 2014	Intervenção	179	7,7	179	---	1	4	1	15	7
	Controle	90	8,1	90	---	0	2	1	7	1
Yang 2017	Intervenção	130	7,7	139	---	---	0	0	---	0
	Controle	110	8,6	133	---	---	0	1	---	0
Zinman 2015	Intervenção	365	7,9 (0,8)	4687	490	164	269	261	425	63
	Controle	151	8,2 (0,7)	2333	282	69	194	141	388	26





### Principais ensaios clínicos de fase III

Dentre os estudos selecionados na revisão sistemática realizada para a meta-análise em rede, três ensaios clínicos de fase III foram identificados como referências para cada uma das drogas da classe de inibidores do SGLT2. A escolha por estes estudos deu-se pelo maior número de pacientes envolvidos e tempo de seguimento.

As principais características dos ensaios clínicos selecionados são apresentadas ao longo deste tópico e resumidas na Tabela 8.

**TABELA 8. SUMÁRIO DOS PRINCIPAIS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

	Zinman et al., 2015 <sup>[21]</sup>	Neal et al., 2017 <sup>[22]</sup>	Wiviott et al., 2018 <sup>[23]</sup>
<b>Droga</b>	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina
<b>Estudo</b>	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58
<b>País</b>	Diversos	Diversos	Diversos
<b>Desenho</b>	Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico randomizado
<b>Intervenção e comparadores</b>	Empagliflozina vs. tratamento padrão	Canagliflozina vs. tratamento padrão	Dapagliflozina vs. tratamento padrão
<b>Dose</b>	10mg ou 25 mg	100mg ou 300mg	10mg
<b>Mediana de Seguimento (anos)</b>	3,1	2,4	4,2
<b>Número (intervenção/controle)</b>	7.020 (4.687/2.333)	10.142 (5.795/4.347)	17.160 (8.582/8.578)
<b>Média de idade (anos)</b>	63,1	63,3	63,9
<b>Homens (%)</b>	71,5	64,2	62,6
<b>Doença cardiovascular (%)</b>	100	65,6	40,6
<b>Histórico de insuficiência cardíaca (%)</b>	10,1	14,4	10,0
<b>TFG &lt;60mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> (%)</b>	25,9	20,1	7,4
<b>Desfechos</b>	MACE, mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC, hospitalização por problemas cardiovasculares, progressão de doença ou mortalidade renal.	MACE, mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC, hospitalização por problemas cardiovasculares, progressão de doença ou mortalidade renal.	MACE, mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC, hospitalização por problemas cardiovasculares, progressão de doença ou mortalidade renal.



---

MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*): variável composta pelos principais desfechos cardiovasculares combinados.

#### **A. EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676)<sup>[21]</sup>:**

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a eficácia e a segurança da utilização da empagliflozina em pacientes com DM tipo 2, doença cardiovascular estabelecida e recebendo tratamento usual. O estudo foi conduzido em 590 centros clínicos no mundo, localizados predominantemente na Europa (41%), Ásia (19%) e América Latina (15%).

No total foram randomizados 7.020 pacientes adultos (> 18 anos), de ambos os sexos, com DM tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, em uma proporção 1:1:1, 2.333 pacientes receberam tratamento padrão, 2345 empagliflozina 10mg e 2342 pacientes empagliflozina 25 mg.

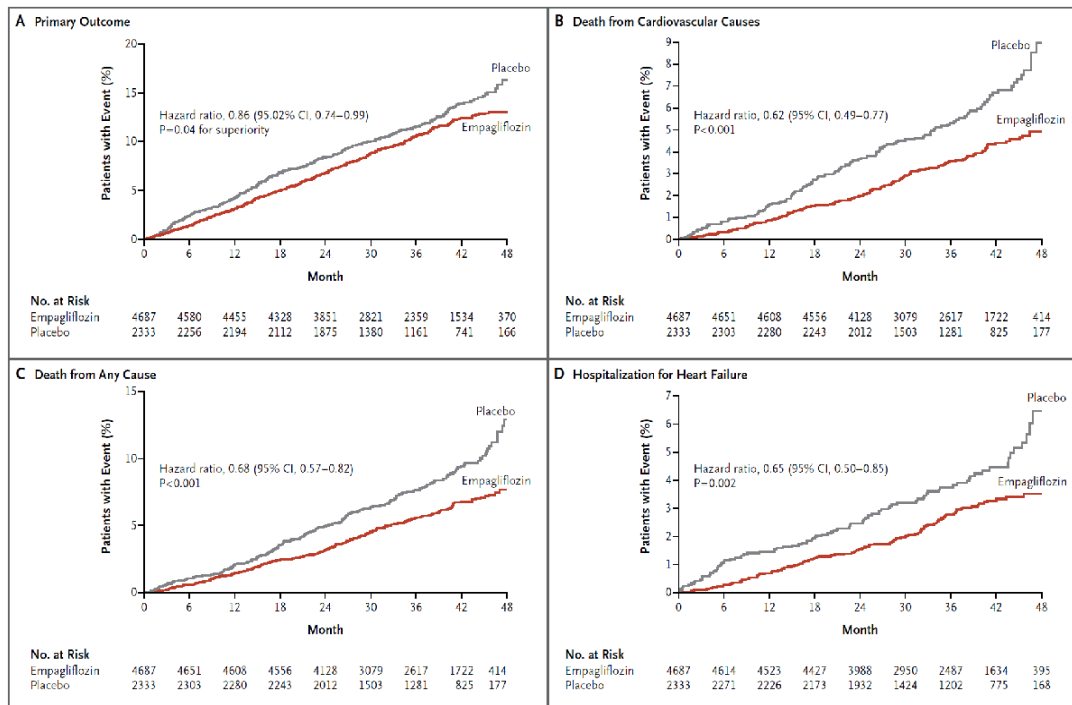
As características dos pacientes eram similares entre os grupos. Em relação ao tratamento prévio com antidiabéticos 74% utilizavam metformina, 48% insulina, 43% sulfoniluréias e 11% DPP4, 4% tiazolidinediona e 3% GLP-1. Outras características do estudo estão apresentadas na Tabela 8.

#### **Desfechos de eficácia**

Os resultados para o desfecho primário combinado (MACE = morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal) apontaram *hazard ratio* (HR) de 0,86 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,74-0,99). A avaliação de outros desfechos isoladamente, evidenciou benefícios para o grupo que recebeu o medicamento, o HR foi de 0,62 (IC 95%: 0,49-0,77) para o evento morte por causas cardiovasculares, HR de 0,65 (IC 95%: 0,50-0,85) para o evento hospitalização por insuficiência cardíaca e HR de 0,68 (IC 95%: 0,57-0,82) para morte por todas as causas (Tabela 9; Figura 3). Quando analisados os três grupos (10mg, 25mg e tratamento padrão) separadamente, o desenvolvimento do desfecho primário combinado foi similar e não diferiu do grupo controle [Empagliflozina 10mg: HR = 0,85 (IC 95%: 0,72-1,01); 25mg: HR = 0,86 (IC 95%: 0,73-1,02)].



**FIGURA 3. Incidência cumulativa para os principais desfechos avaliados no EMPA-REG outcome**



(A) MACE; (B) Morte cardiovascular; (C) Mortalidade geral; (D) Hospitalização por insuficiência cardíaca.

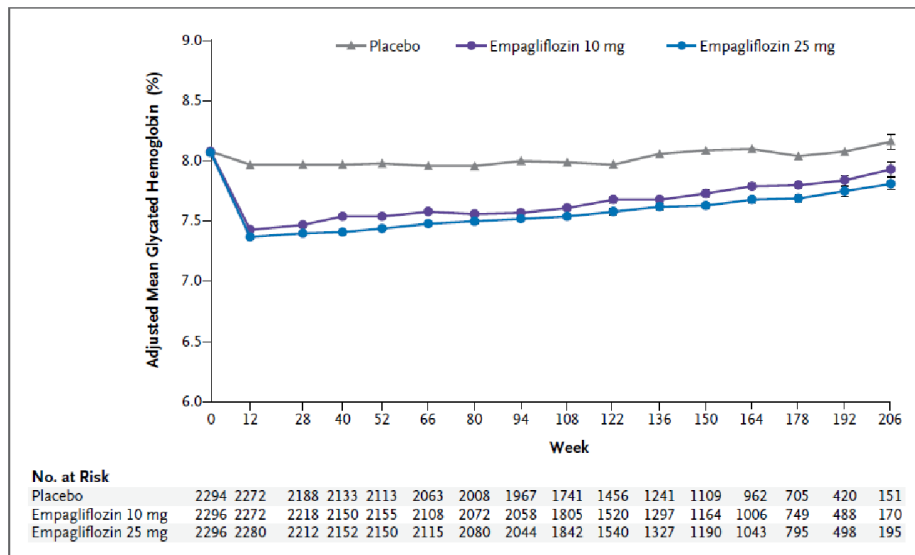
Fonte: Zinman et al., 2015.

Ao término do período de 206 semanas a diferença nos valores de hemoglobina glicada, se comparado com tratamento padrão, foram -0,24% (IC 95%: -0,40, -0,08) e -0,36% (IC 95%: -0,51, -0,20) para pessoas em uso empaglifozina 10mg e 25mg, respectivamente (Figura 4).

A análise de subgrupo apontou melhores resultados para o desfecho primário combinado (MACE), em pacientes que utilizaram o medicamento e apresentavam: idade  $\geq 65$  anos (HR= 0,71; IC 95% 0,59-0,87), latino-americanos (HR= 0,58, IC 95% 0,39-0,86), indivíduos com HbA1c <8,5% (HR= 0,76; IC 95% 0,64-0,90), IMC <30 kg/m<sup>2</sup> (HR= 0,74; IC 95% 0,60-0,91), taxa de filtração glomerular estimada entre 60 e 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (HR= 0,76; IC 95% 0,61-0,94) ou relação albumina/creatinina >300mg/g (HR= 0,60; IC 95% 0,49-0,96) (Figura 5). Uma apresentação em paralelo dos resultados para os principais subgrupos de interesse nos três estudos é apresentada na Tabela 18.



**FIGURA 4. Níveis de hemoglobina glicada durante o EMPA-REG outcome.**



Fonte: Zinman et al., 2015

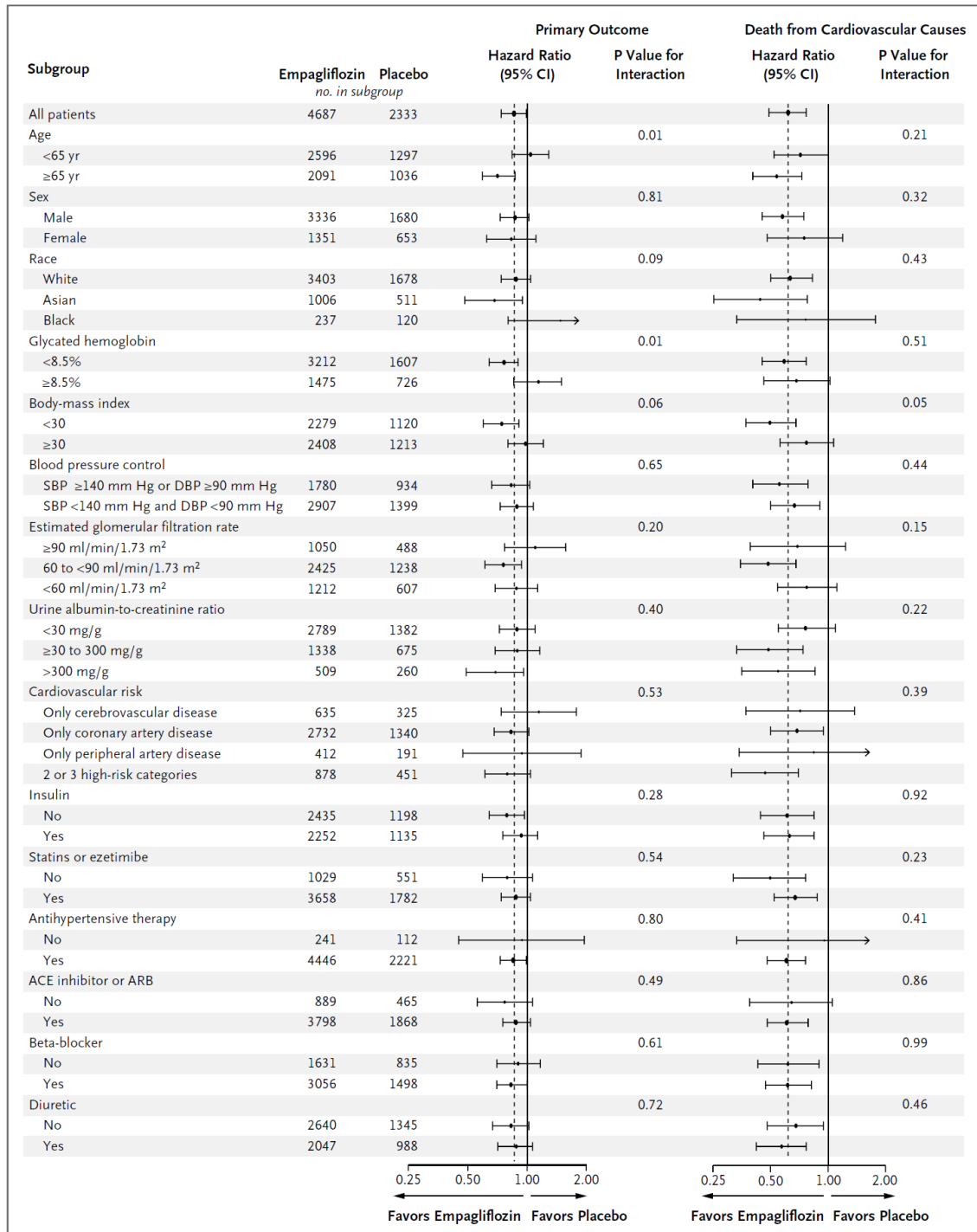
### Desfechos de segurança

A análise de segurança mostrou-se semelhante entre os grupos tratamento padrão e intervenção (empagliflozina 10mg ou 25mg), não apontando diferença estatística significativa para a maioria dos desfechos (qualquer evento adverso, evento adverso grave, hipoglicemia, evento sugestivo de infecção urinária, eventos tromboembólicos e fratura óssea).

Menores percentuais foram observados para o grupo que utilizou o medicamento nos eventos descontinuação por evento adverso (tratamento padrão 91,7% vs. intervenção 90,2%), evento adverso sério (tratamento padrão 42,3% vs. intervenção 38,2%), morte (tratamento padrão 5,1% vs. intervenção 3,8%), insuficiência renal aguda (tratamento padrão 6,6% vs. intervenção 5,2%) e lesão renal aguda (tratamento padrão 1.6% vs. intervenção 1.0%). Entretanto, o grupo intervenção apresentou maior ocorrência de infecção genital ao longo do estudo: tratamento padrão 1,8% vs. intervenção 6,4%.



**FIGURA 5. Análise de subgrupo para o desfecho primário composto (MACE) no estudo EMPA-REG OUTCOME**



Fonte: Zinman et al., 2015



## Conclusão

Pacientes com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular aumentado que receberam empaglifazina apresentaram redução no desfecho primário (MACE) e mortalidade cardiovascular e por todas as causas, bem como para hospitalização por insuficiência cardíaca se comparado ao grupo tratamento padrão. Não houve melhora clinicamente significativa no controle glicêmico. Entre as análises de subgrupo, pacientes mais velhos ( $\geq 65$  anos), latino-americanos, com melhor controle glicêmico e não obesos estiveram entre aqueles que não apresentaram maior benefício para o desfecho primário quando comparado com o grupo tratamento padrão. Em relação aos desfechos de segurança, a droga avaliada foi associada a maior frequência de infecção genital.

### B. CANVAS Program (NCT01032629 e NCT01989754)<sup>[22]</sup>

O CANVAS-Program apresenta o resultado combinado de dois ensaios clínicos randomizados [*The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)* e *CANVAS-Renal (CANVAS-R)*], duplo-cego, controlados por placebo que avaliaram a eficácia e a segurança da utilização da canagliflozina em pacientes com DM tipo 2 com alto risco para eventos cardiovasculares e recebendo tratamento usual. O estudo foi conduzido em 667 centros clínicos no mundo, localizados em 30 países.

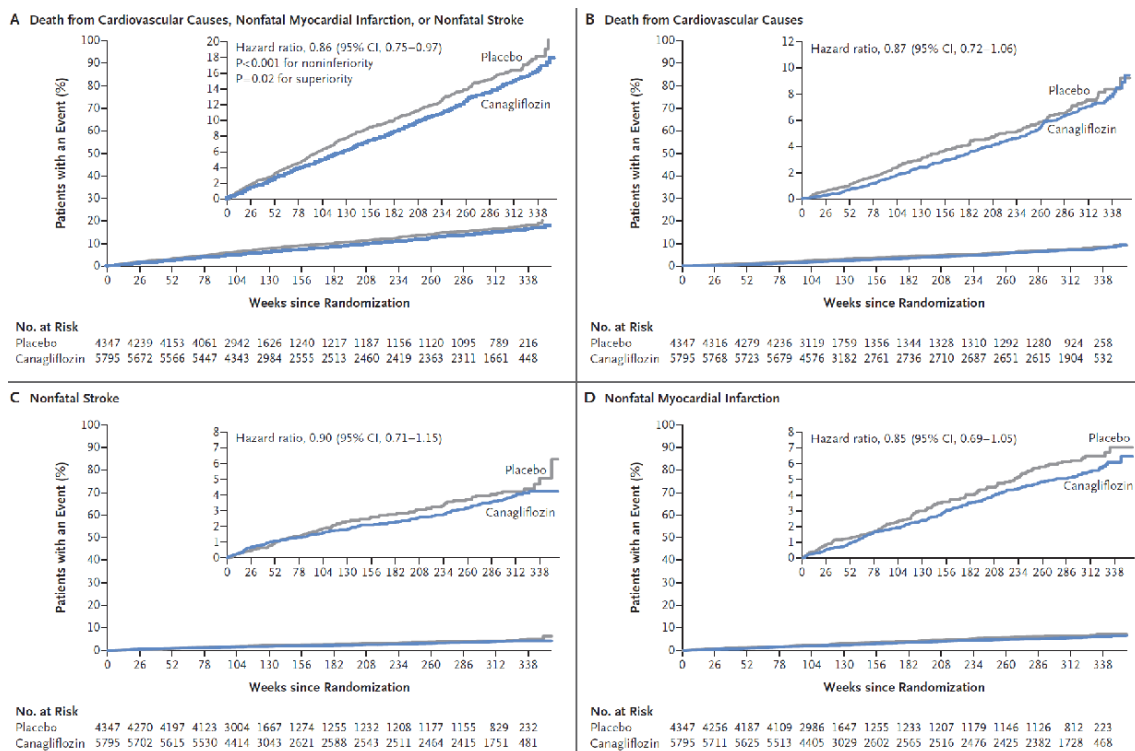
No total foram randomizados 10.142 pacientes adultos ( $> 18$  anos), de ambos os sexos, com DM tipo 2 e alto risco cardiovascular, em uma proporção 1:1:1 no estudo CANVAS (canagliflozina 100mg, 300mg ou tratamento padrão) e 1:1 no CANVAS-R (canagliflozina 100mg ou tratamento padrão). Dos pacientes envolvidos no CANVAS Program, 5.795 receberam a intervenção e 4.347 foram randomizados para o grupo tratamento padrão. As características dos pacientes eram similares entre os grupos. Em relação ao tratamento prévio com antidiabéticos 77% utilizavam metformina, 50% insulina, 43% sulfoniluréias e 12% inibidores de dipeptil peptidase-4 e 4% GLP-1. Outras características do estudo estão disponíveis na Tabela 8.

## Desfechos de eficácia



Os resultados para o desfecho primário combinado (MACE = morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal) apontaram *hazard ratio* (HR) de 0,86 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,75-0,97). A avaliação dos componentes do desfecho primário isoladamente, não evidenciaram benefícios para o grupo que recebeu o medicamento Figura 6. Houve benefício para o grupo que recebeu a intervenção em relação aos eventos de hospitalização por insuficiência cardíaca (HR= 0,67, IC 95%: 0,52-0,87) e eventos renais combinados (HR= 0,60, IC 95%: 0,47-0,77).

**FIGURA 6. Incidência cumulativa para os principais desfechos avaliados no CANVAS PROGRAM**



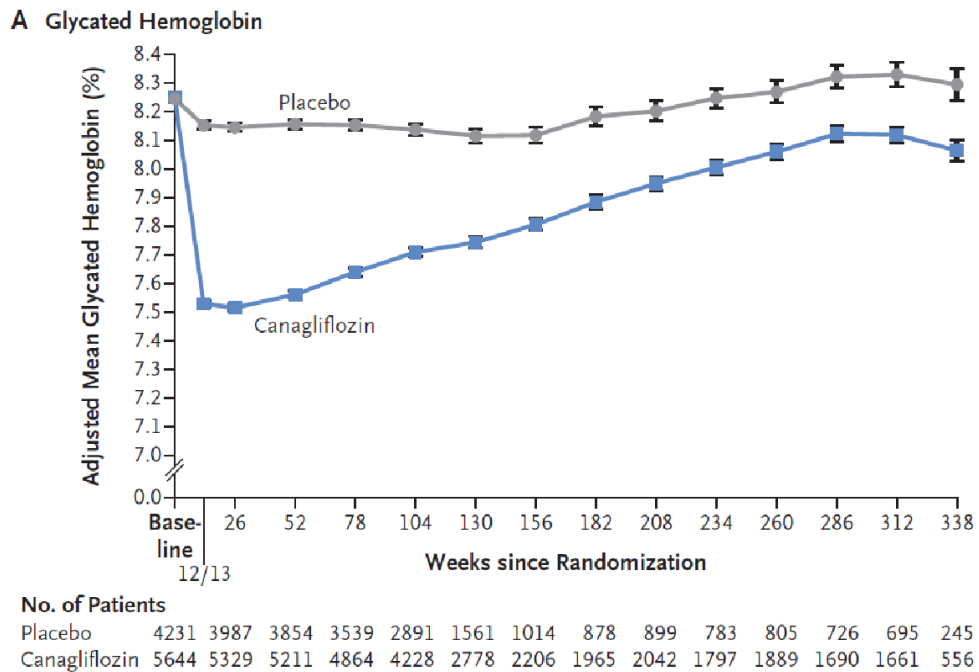
Fonte: Neal et al., 2017

(A) MACE, (B) Morte cardiovascular, (C) AVC não fatal, (D) Infarto do miocárdio não fatal.

Ao término do período de 338 semanas a diferença no valor de hemoglobina glicada, se comparado com tratamento padrão, foi de -0,58% (IC 95%: -0,61, -0,56) para pacientes em uso canagliflozina Figura 7.



**FIGURA 7. Níveis de hemoglobina glicada durante o CANVAS PROGRAM**



Fonte: Neal et al., 2017

A análise de subgrupo apontou melhores resultados para o desfecho primário combinado (MACE), em pacientes que utilizaram o medicamento e apresentavam: idade  $\geq 65$  anos (HR= 0,80; IC 95% 0,67-0,95), cor da pele branca (HR= 0,84; IC 95% 0,73-0,96), europeus (HR= 0,80; IC 95% 0,65-0,99), indivíduos com HbA1c  $\geq 8\%$  (HR= 0,80; IC 95% 0,68-0,94), IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$  (HR= 0,79; IC 95% 0,67-0,93), taxa de filtração glomerular estimada entre 30 e 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (HR= 0,70; IC 95% 0,55-0,90), histórico de doença cardiovascular (HR= 0,82; IC 95%: 0,72-0,95), em uso de estatina (HR= 0,84; IC 95%:0,72-0,97) ou betabloqueador (HR= 0,75; IC 95%: 0,64-0,88) (Figura 8). Uma apresentação em paralelo dos resultados para os principais subgrupos de interesse nos três estudos é apresentada na Tabela 10.

### Desfechos de segurança

A razão de eventos por 1000 pacientes/ano para todos os eventos adversos graves foi inferior no grupo intervenção comparado com tratamento padrão (104.3 vs. 120.0). No entanto, houve uma maior razão por 1000 pacientes/ano no grupo que recebeu a intervenção para os





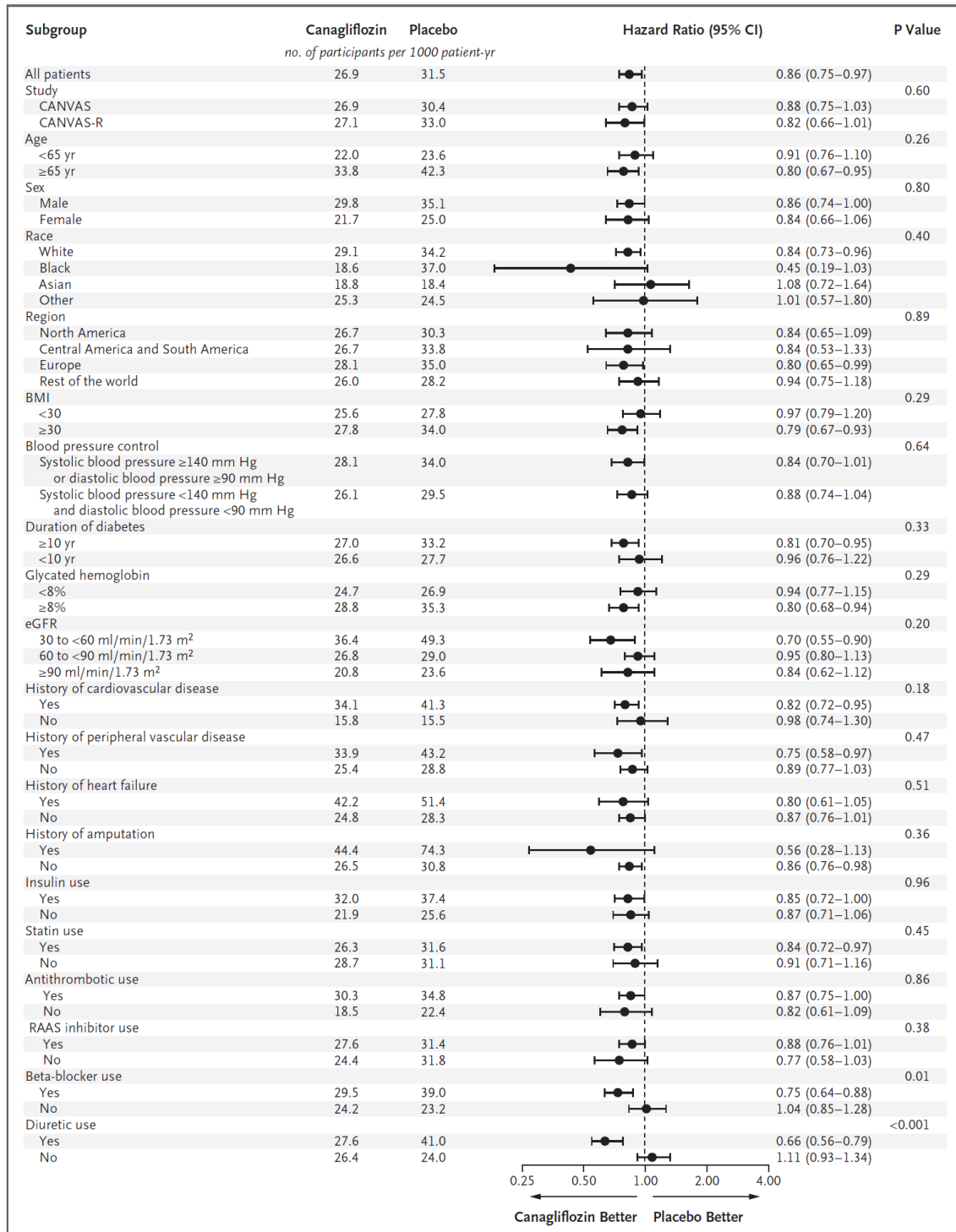
seguintes eventos: amputação (6,3 vs. 3,4), fraturas (15,4 vs. 11,9), infecção genital entre homens (34,9 vs.10,8) e infecção genital fúngica entre mulheres (68,8 vs. 17,5).

### **Conclusão**

O estudo CANVAS apontou que em pacientes com diabetes tipo 2 e maior risco para doença cardiovascular em uso de canaglifozina apresentaram redução no risco de mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio e AVC não fatal se comparado com o grupo de tratamento padrão. Por outro lado houve um maior risco de amputação, fraturas e infecção genital em pacientes tratados com canaglifozina. Pacientes com 65 anos ou mais, pior controle glicêmico e histórico de doença cardiovascular estão entre os subgrupos da amostra avaliada que parecem se beneficiar do uso da intervenção.



**FIGURA 8. Análise de subgrupo para o desfecho primário composto (MACE) no estudo CANVAS PROGRAM.**



Fonte: Neal et al., 2017.



### C. DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)<sup>[23]</sup>

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a eficácia e a segurança da utilização da dapagliflozina em pacientes com DM tipo 2 e doença aterosclerótica estabelecida ou múltiplos fatores de risco para doença aterosclerótica e recebendo tratamento usual. O estudo foi conduzido em 882 centros clínicos distribuídos em 33 países.

No total foram randomizados 17.160 pacientes adultos (> 18 anos), de ambos os sexos, com DM tipo 2 e doença estabelecida ou alto risco para aterosclerose, em uma proporção 1:1, 8.578 pacientes receberam tratamento padrão e 8.582 receberam dapagliflozina 10mg.

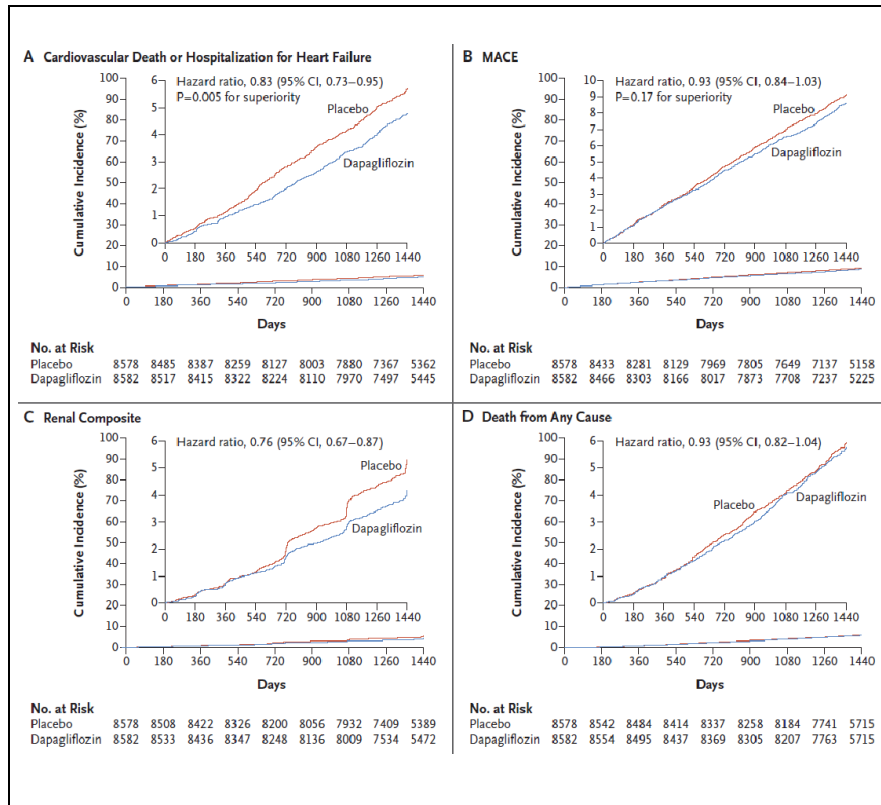
As características dos pacientes eram similares entre os grupos. Em relação ao tratamento prévio com antidiabéticos 82% utilizavam metformina, 41% insulina, 43% sulfoniluréias e 17% DPP4 e 4% GLP-1. Outras características do estudo estão disponíveis na Tabela 8.

#### **Desfechos de eficácia**

Os resultados para o desfecho primário combinado (MACE = morte CV, Infarto do miocárdio ou AVC) apontaram *hazard ratio* (HR) de 0,93 (IC 95%: 0,84-1,03). A avaliação de outros desfechos isoladamente, evidenciaram benefícios para o grupo que recebeu o medicamento, o HR foi de 0,73 (IC 95%: 0,61-0,88) para hospitalização por insuficiência cardíaca, HR de 0,83 (IC 95%: 0,73-0,95) para desfecho combinado de mortalidade cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca e HR de 0,53 (IC 95%: 0,43-0,66) para insuficiência ou mortalidade renal (Figura 9, Tabela 9). Ao término do período de 206 semanas a diferença no valor de hemoglobina glicada, se comparado com tratamento padrão, foi de -0,42% (IC 95%: -0,40, -0,45) para pessoas em uso dapagliflozina (Figura 10).

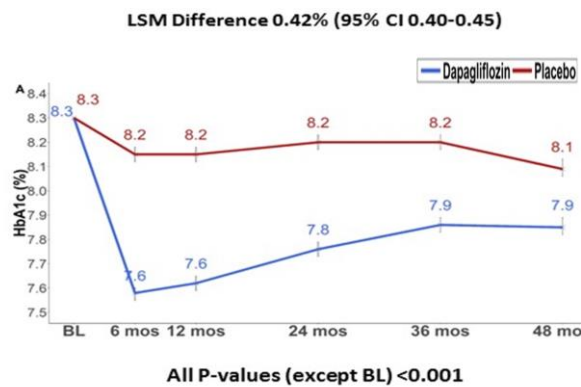


**FIGURA 9. Incidência cumulativa para os principais desfechos avaliados no DECLARE-TIME 58.**



(A) Mortalidade cardiovascular, (B) MACE, (C) Desfecho composto para doença renal, (D) Mortalidade por todas as causas.  
 Fonte: Wiviott et al., 2018.

**FIGURA 10. Níveis de hemoglobina glicada durante O DECLARE TIME-58.**



FORTE: Wiviott et al., 2018



A análise de subgrupo não apontou melhores resultados para o desfecho primário combinado (MACE), em pacientes que utilizaram o medicamento de acordo com as opções de estratificação. Para o desfecho secundário combinado de mortalidade cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca a intervenção apresentou benefício entre pessoas com doença aterosclerótica estabelecida (HR= 0,83; IC 95%: 0,71-0,98) e taxa de filtração glomerular estimada entre 60 e 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (HR= 0,79; IC 95% 0,66-0,95). Uma apresentação em paralelo dos resultados para os principais subgrupos de interesse nos três estudos é apresentada na Tabela 10.

### **Desfechos de segurança**

O *hazard ratio* para todos os eventos adversos apontou redução no grupo intervenção comparado com tratamento padrão (HR= 0,91; IC 95%: 0,87-0,96), também houve redução nos episódios de hipoglicemia (HR= 0,68; IC 95%: 0,49-0,95), lesão renal aguda (HR= 0,69; IC 95%: 0,55-0,87) e câncer de bexiga (HR= 0,57; IC 95%: 0,35-0,93). No entanto, houve maior ocorrência no grupo que recebeu a intervenção para os seguintes eventos: cetoacidose diabética (HR= 2,18; IC 95%: 1,10-4,30) e infecção genital (HR= 8,36; IC 95%: 4,19-16,68).

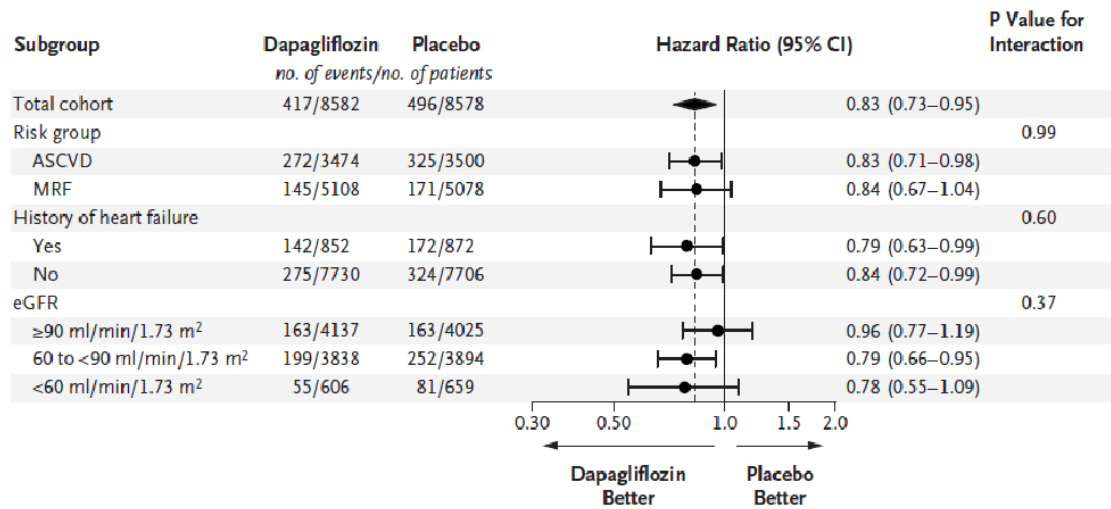
### **Conclusão**

O DECLARE-TIMI 58 apontou que a intervenção com dapaglifozina não foi inferior ao uso de tratamento padrão em relação ao desfecho primário (MACE). Não foi observada redução significativa no desfecho primário, porém foi observada redução no risco alguns desfecho secundários como hospitalização por insuficiência cardíaca isoladamente ou combinada com mortalidade cardiovascular. As análises de subgrupo propostas evidenciaram redução no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca ou mortalidade cardiovascular entre pessoas com doença aterosclerótica prévia e taxa de filtração glomerular entre 60 e 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. O uso de dapaglifozina associou-se a maior ocorrência de infecção genital.

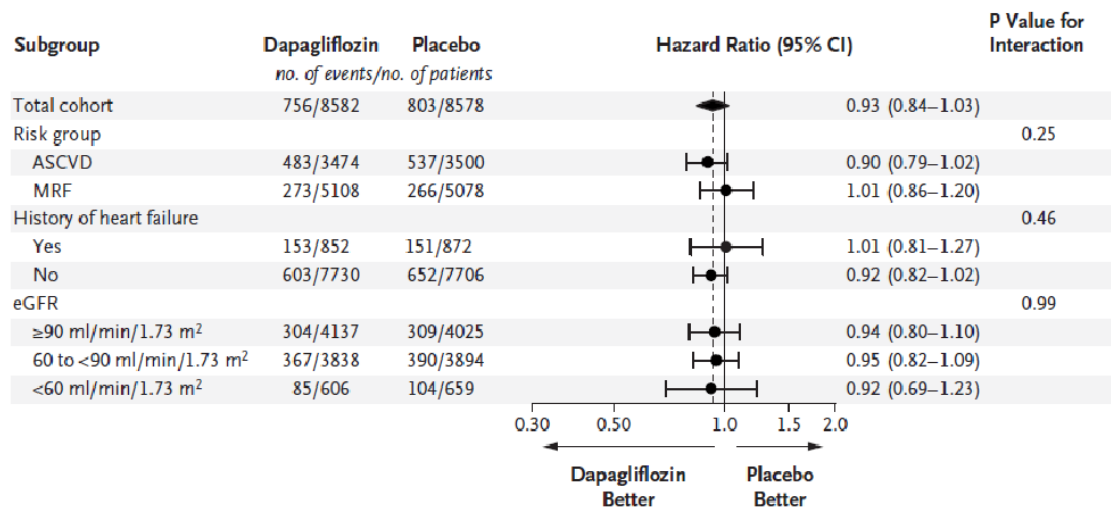


**FIGURA 11. Análise de subgrupo para o desfecho primário composto mace (B) e combinação de mortalidade por doença cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca (A) no estudo DECLARE-TIME 58.**

**A Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure**



**B MACE**



Fonte: Wiviott et al., 2018



TABELA 9. RESULTADOS PARA OS DESFECHOS CARDIOVASCULARES E RENAIIS AVALIADOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS SELECIONADOS

Desfechos	EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozina)		CANVAS Program (Canagliflozina)		DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozina)	
	Eventos*	HR (IC 95%)	Eventos*	HR (IC 95%)	Eventos*	HR (IC 95%)
Morte por todas as causas	19,4/28,6	<b>0,68 (0,57–0,82)</b>	11,6/12,8	0,87 (0,74–1,01)	15,1/16,4	0,93 (0,82–1,04)
MACE	37,4/43,9	<b>0,86 (0,74–0,99)</b>	26,9/31,5	<b>0,86 (0,75–0,97)</b>	22,6/24,2	0,93 (0,84–1,03)
Morte por doença cardiovascular	12,4/ 20,2	<b>0,62 (0,49–0,77)</b>	11,6/ 12,8	0,87 (0,72–1,06)	7,0/7,1	0,98 (0,82–1,17)
AVC	12,3/10,5	1,18 (0,89–1,56)	7,9/9,6	0,87 (0,69–1,09)	6,9/6,8	1,01 (0,84–1,21)
Infarto do miocárdio	16,8/19,3	0,87 (0,70–1,09)	11,2/12,6	0,89 (0,73–1,09)	11,7/13,2	0,89 (0,77–1,01)
Hospitalização por insuficiência cardíaca	9,4/ 14,5	<b>0,65 (0,50–0,85)</b>	5,5/8,7	<b>0,67 (0,52–0,87)</b>	6,2/8,5	<b>0,73 (0,61–0,88)</b>
Doença/mortalidade renal	6,3/11,5	<b>0,54 (0,40-0,75)</b>	5,5/9,0	<b>0,60 (0,47–0,77)</b>	3,7/7,0	<b>0,53 (0,43–0,66)</b>

\* Eventos: intervenção/placebo – razão de 1.000 pacientes/ano; MACE (morte CV, Infarto do miocárdio ou AVC).

Fontes: Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017; Wiviott et al., 2018



**TABELA 10. Análise de subgrupo para mace e morte cardiovascular de acordo com faixa-etária e histórico de doença cardiovascular**

	MACE		Morte cardiovascular*	
	HR	(IC 95%)	HR	(IC 95%)
<b>EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozina)</b>				
<i>Idade (anos)</i>				
< 65	1,04	(0,84 - 1,29)	0,72	(0,52, 1,01)
≥ 65	<b>0,71</b>	<b>(0,59 - 0,87)</b>	<b>0,54</b>	<b>(0,40, 0,73)</b>
<i>Risco cardiovascular</i>				
Acidente vascular cerebral	1,15	(0,74 - 1,78)	0,72	(0,37, 1,39)
Doença arterial coronariana	0,83	(0,68 - 1,02)	<b>0,69</b>	<b>(0,50, 0,95)</b>
Doença arterial periférica	0,94	(0,47 - 1,88)	0,85	(0,34, 2,13)
2 ou 3 categorias de risco cardiovascular	0,79	(0,61 - 1,04)	<b>0,47</b>	<b>(0,31, 0,70)</b>
<b>CANVAS Program (Canagliflozina)</b>				
<i>Idade (anos)</i>				
< 65	0,91	(0,76 - 1,10)	NI	NI
≥ 65	<b>0,80</b>	<b>(0,67 - 0,95)</b>	NI	NI
<i>Histórico de doença cardiovascular</i>				
Não	0,98	(0,74 - 1,30)	NI	NI
Sim	<b>0,82</b>	<b>(0,72 - 0,95)</b>	NI	NI
<i>Histórico de doença cardiovascular periférica</i>				
Não	0,89	(0,77 - 1,03)	NI	NI
Sim	<b>0,75</b>	<b>(0,58 - 0,97)</b>	NI	NI
<b>DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozina)</b>				
<i>Idade (anos)</i>				
< 65	0,96	(0,84 - 1,11)	0,89	(0,74 - 1,08)
≥ 65	0,93	(0,82 - 1,07)	<b>0,80</b>	<b>(0,67 - 0,95)</b>
<i>Doença cardiovascular</i>				
Doença aterosclerótica	0,90	(0,79 - 1,02)	<b>0,83</b>	<b>(0,71 - 0,98)</b>
Múltiplos fatores de risco para doença aterosclerótica	1,01	(0,86 - 1,20)	0,84	(0,67 - 1,04)

\* No estudo DECLARE-TIMI 58 o desfecho morte cardiovascular foi combinado com insuficiência cardíaca. NI, não informado.

### Avaliação do risco de viés

A potencial fonte de viés identificada nos estudos foi o a participação dos próprios financiadores no estudo, que optaram por agrupar os dados dos grupos com diferentes dosagens e compara-los aos dados obtidos no grupo do tratamento padrão em dois estudos, o que pode ter levado a uma superestimação do efeito da intervenção para alguns dos desfechos avaliados. O resultado da análise do risco de viés do ECR está disponível na Figura 12.





FIGURA 12. ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.

	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)	Sponsor involved in authorship or data management
CANVAS Program	+	+	+	+	+	+	-
DECLARE-TIMI 58	+	+	+	+	+	+	-
EMPA-REG OUTCOME	+	+	+	+	+	+	-

### 6.1 Avaliação das revisões sistemáticas sobre SGLT2

Com o objetivo de avaliar diferenças entre os medicamentos da classe SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina), foram descritas revisões sistemáticas que realizaram análise de subgrupo para os diferentes medicamentos da classe SGLT2. Para identificá-las, foi realizada busca sistemática na base de dados PubMed utilizando termos como “systematic review”, “SGLT2”, “canagliflozin”, “dapagliflozin” e “empagliflozin”. A estratégia de busca completa é apresentada no Anexo 6.

Incluímos estudos que seguiram os seguintes critérios: (A) revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e/ou estudos observacionais; (B) estudos que realizaram análise de subgrupos com base no tipo de inibidor de SGLT2 e (C) estudos publicados a partir de 2018. Os estudos que não atenderam aos critérios de acordo com os títulos ou resumos foram excluídos. A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: primeiramente, os resultados da busca

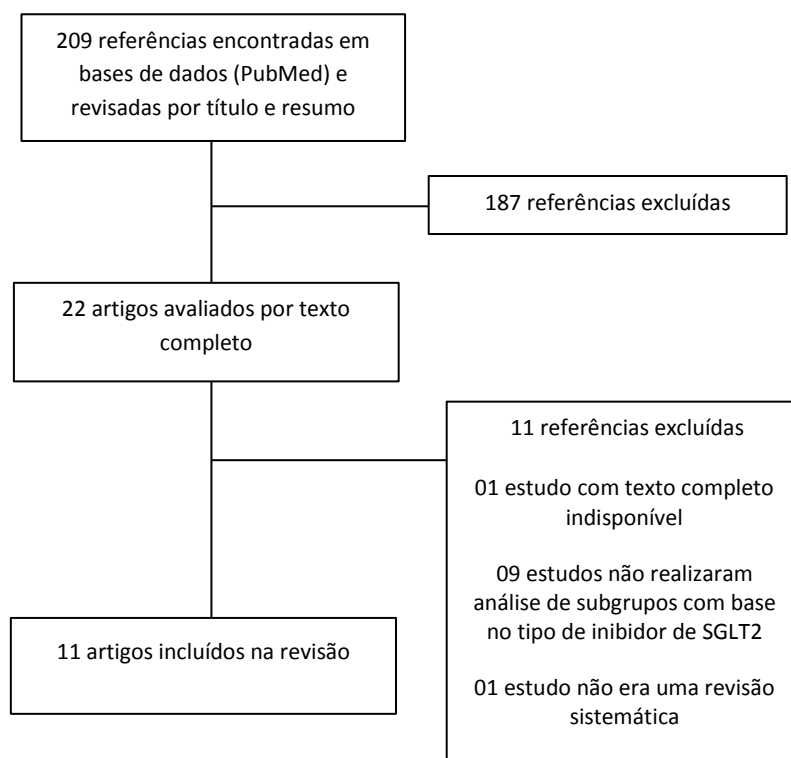


foram avaliados por meio de títulos e resumos; os artigos potencialmente elegíveis foram então lidos na íntegra.

A extração dos dados foi feita de maneira narrativa e os resultados serão descritos abaixo. A avaliação da qualidade dessas revisões sistemáticas foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR (Anexo 7)<sup>[24]</sup>.

A Figura 13 apresenta o fluxo de seleção das revisões sistemáticas que compararam o efeito de cada medicamento da classe SGLT2. Das 209 referências encontradas, 22 foram selecionadas para avaliação dos textos completo, e 11 artigos foram incluídos na revisão. No Anexo 8 são apresentados os estudos incluídos na revisão sistemática.

**FIGURA 13. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**



Abaixo, a descrição estudos incluídos na busca sistemática.

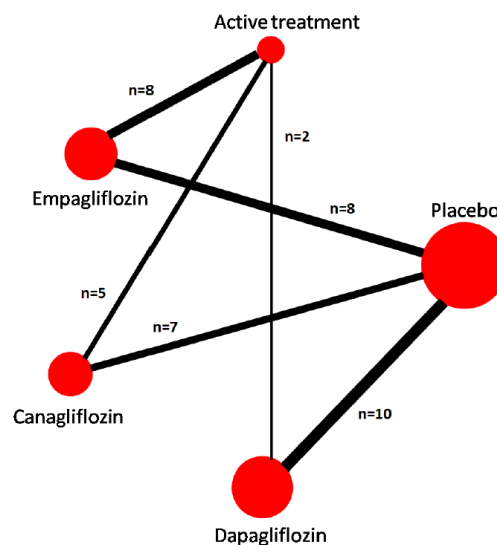
#### **A. Azharuddin, 2018<sup>[25]</sup>**

Azharuddin e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de rede de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de estimar o efeito dos inibidores de



SGLT2 no risco de fraturas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Um total de 40 estudos foram incluídos, totalizando 32.343 pacientes. A média de idade variou de 51 a 69 anos. Não foi encontrada associação entre os inibidores de SGLT2 (canagliflozina *Odds Ratio* - OR=2,6; IC 95% 0,69-16,00; dapagliflozina OR=2,6; IC 95% 0,52-22,00; e empagliflozina OR=3,7; IC 95% 1,0-27,00) e risco de fraturas quando comparado com tratamento ativo. Da mesma forma, nenhuma associação foi encontrada entre os diferentes os inibidores de SGLT2 em comparação com canagliflozina (dapagliflozina OR=1,0; IC 95% 0,17-6,7; e empagliflozina OR=1,4; IC 95% 0,31-8,5), em comparação com dapagliflozina (canagliflozina OR=0,98; IC 95% 0,15-5,8; e empagliflozina OR=1,3; IC 95% 0,26-8,9), e em comparação com empagliflozina (canagliflozina OR=0,72; IC 95% 0,12-3,2; e dapagliflozina OR=0,74; 95%CrI 0,11-3,9). Abaixo, a rede para análise dos tratamentos (Figura 14) e estimativas para o risco de fraturas comparando os efeitos dos inibidores de SGLT2 (Tabela 11).

**FIGURA 14. Rede para análise dos tratamentos**





**TABELA 11. ESTIMATIVAS PARA O RISCO DE FRATURAS COMPARANDO OS EFEITOS DOS INIBIDORES DE SGLT2**

<b>Placebo</b>	4.7 (1.20,35.00)	1.3(0.36,4.40)	1.8(0.53,8.40)	1.7(0.49,7.60)
0.21(0.028, 0.81)	<b>Active treatment</b>	0.27 (0.07,0.96)	0.38(0.06,1.50)	0.38(0.04,1.90)
0.78(0.23,2.80)	3.7 (1.00,27.00)	<b>Empagliflozin</b>	1.4(0.31,8.50)	1.3(0.26,8.90)
0.57(0.12,1.90)	2.6(0.69,16.00)	0.72(0.12,3.20)	<b>Canagliflozin</b>	0.98(0.15,5.80)
0.58(0.13,2.00)	2.6(0.52,22.00)	0.74(0.11, 3.9)	1.0(0.17,6.70)	<b>Dapagliflozin</b>

Em conclusão, não foi encontrada associação entre o risco de fraturas entre os diferentes inibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina) quando comparado com tratamento ativo. Esses achados foram consistentes entre dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina.

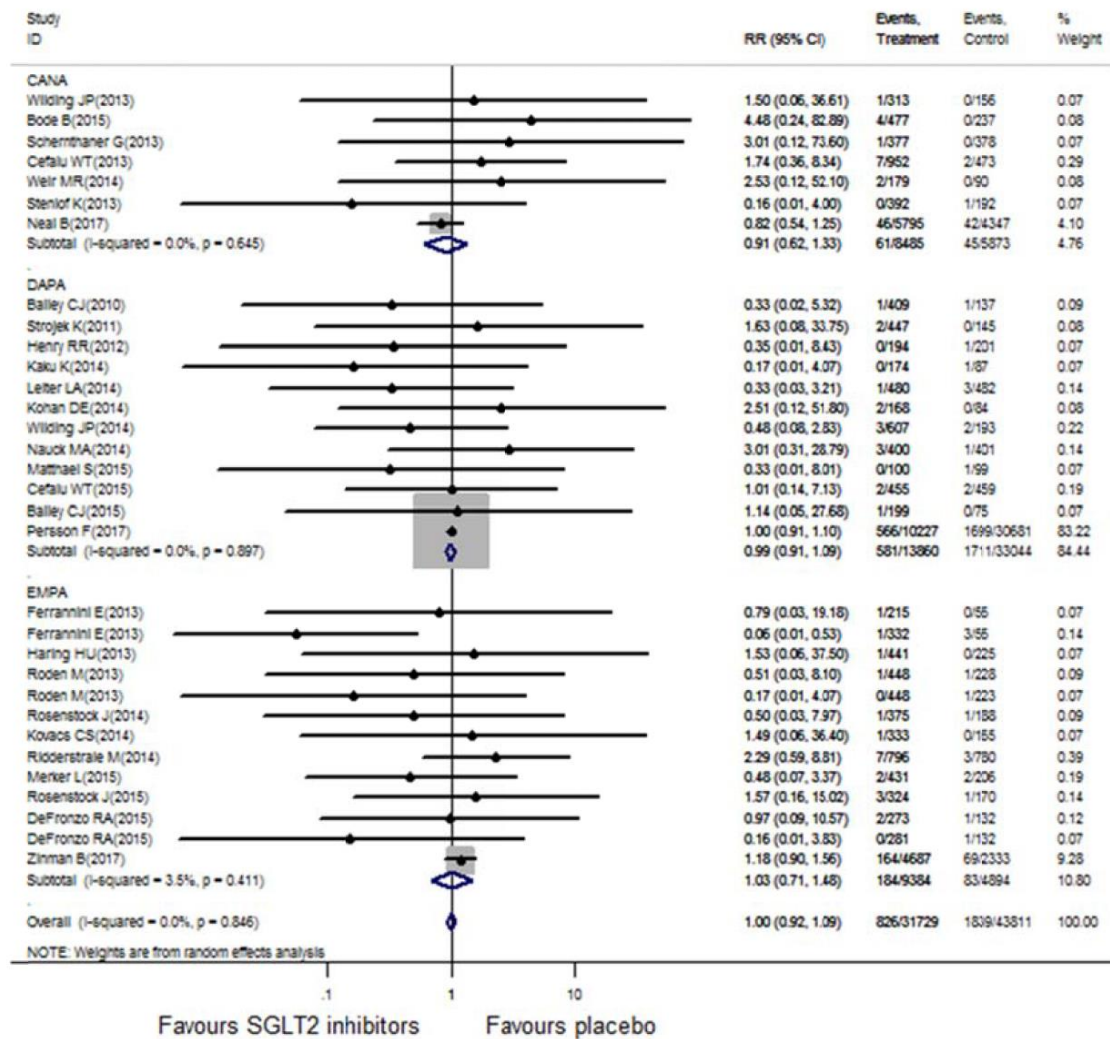
#### **B. Guo, 2018<sup>[26]</sup>**

Guo e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar o efeito dos inibidores de SGLT2 no risco de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com DM tipo 2. Um total de 32 estudos foram incluídos, totalizando 75.540 pacientes. A média de idade foi de 58,3 anos e 53,8% eram homens. Não foram detectadas diferenças significativas entre os três inibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina). Abaixo a figura (Figura 15) com os resultados da meta-análise comparando dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina em comparação ao tratamento padrão.

Em conclusão, o tratamento com inibidores de SGLT2 não aumentou a incidência de AVC, e não foram observadas diferenças significativas no risco de AVC entre os três inibidores de SGLT2 (efeito de classe).



**FIGURA 15. Meta-análise comparando o efeito dos inibidores de SGLT2 com tratamento padrão no risco de AVC**

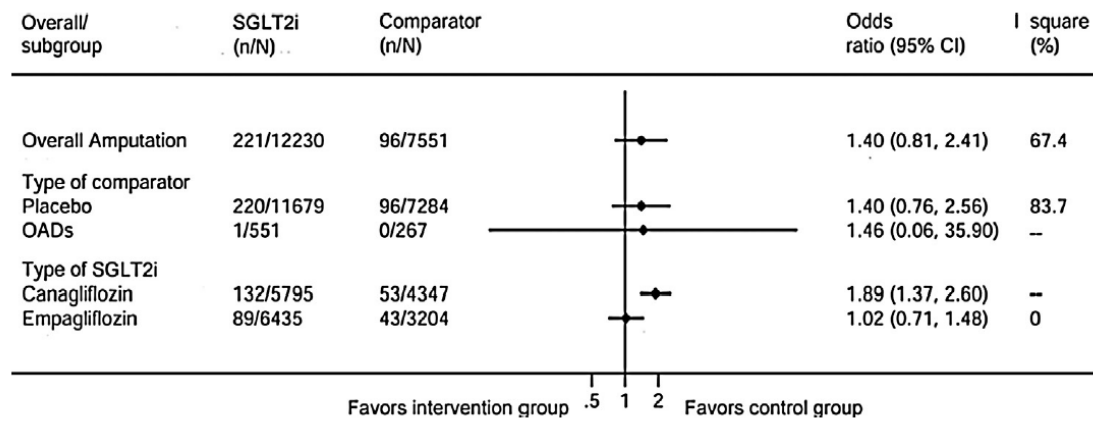


**C. Li, 2018<sup>[27]</sup>**

Li e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar o efeito dos inibidores de SGLT2 no risco de amputações em pacientes com DM tipo 2. Um total de 7 estudos foram incluídos, totalizando 19.781 pacientes. Abaixo a figura (Figura 16) com os resultados comparando empagliflozina e canagliflozina em comparação ao tratamento ativo.



**FIGURA 16. Meta-análise dos inibidores de SGLT2 no risco de amputações**



Em conclusão, inibidores de SGLT2 como classe não foi associada com aumento do risco de amputações. Entretanto, a análise de subgrupos com base no tipo de inibidor de SGLT2 sugere que a canagliflozina, mas não a empagliflozina, pode aumentar risco de amputações.

#### **D. Puckrin, 2018<sup>[28]</sup>**

Puckrin e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar o efeito dos inibidores de sgl2 nas infecções geniturinárias e outras infecções em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Um total de 86 estudos foram incluídos, totalizando 50.880 pacientes. a média de idade variou de 49,8 a 69,5 anos. Abaixo as figuras com os resultados comparando dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina em comparação ao tratamento ativo para os desfechos infecções do trato genital (Figura 17) e infecções do trato urinário (Figura 18).



FIGURA 17. Meta-análise de estudos com inibidores de SGLT2 para infecções do trato genital comparado ao tratamento ativo

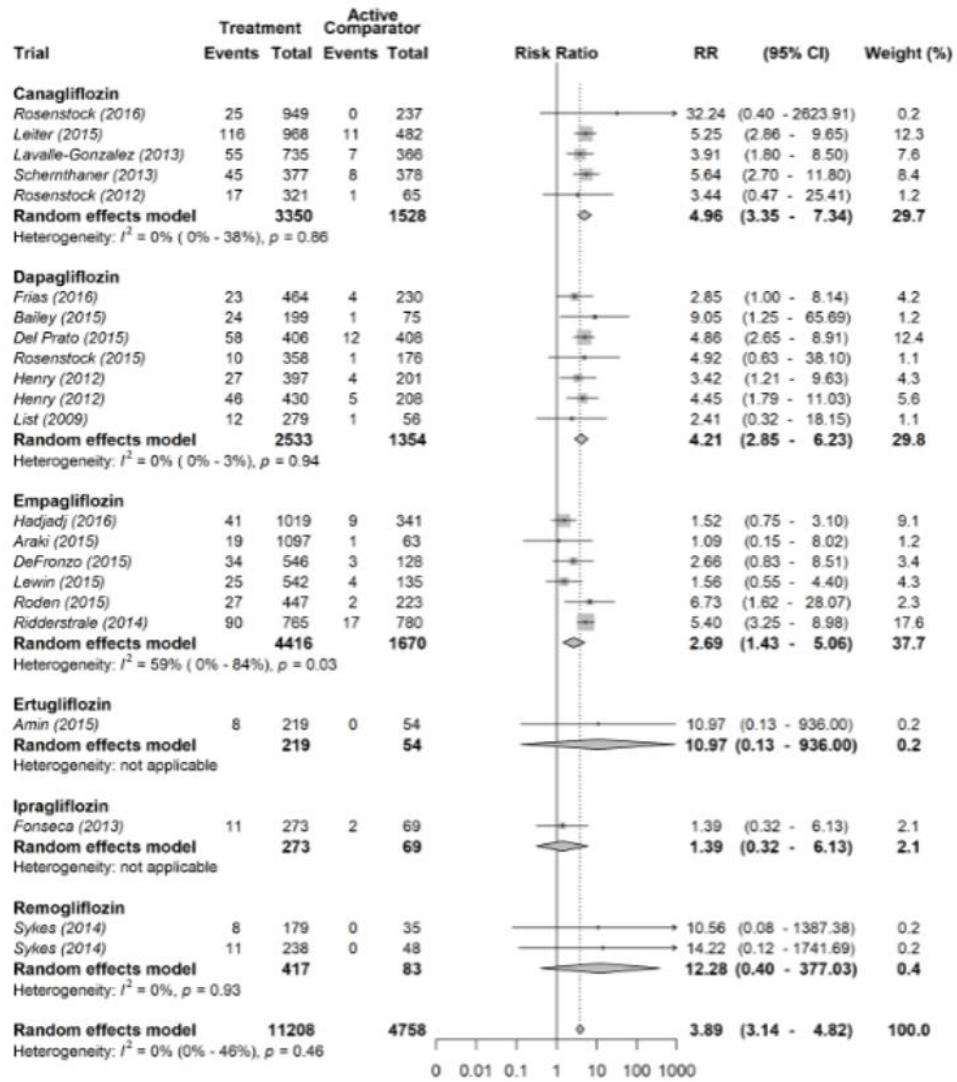
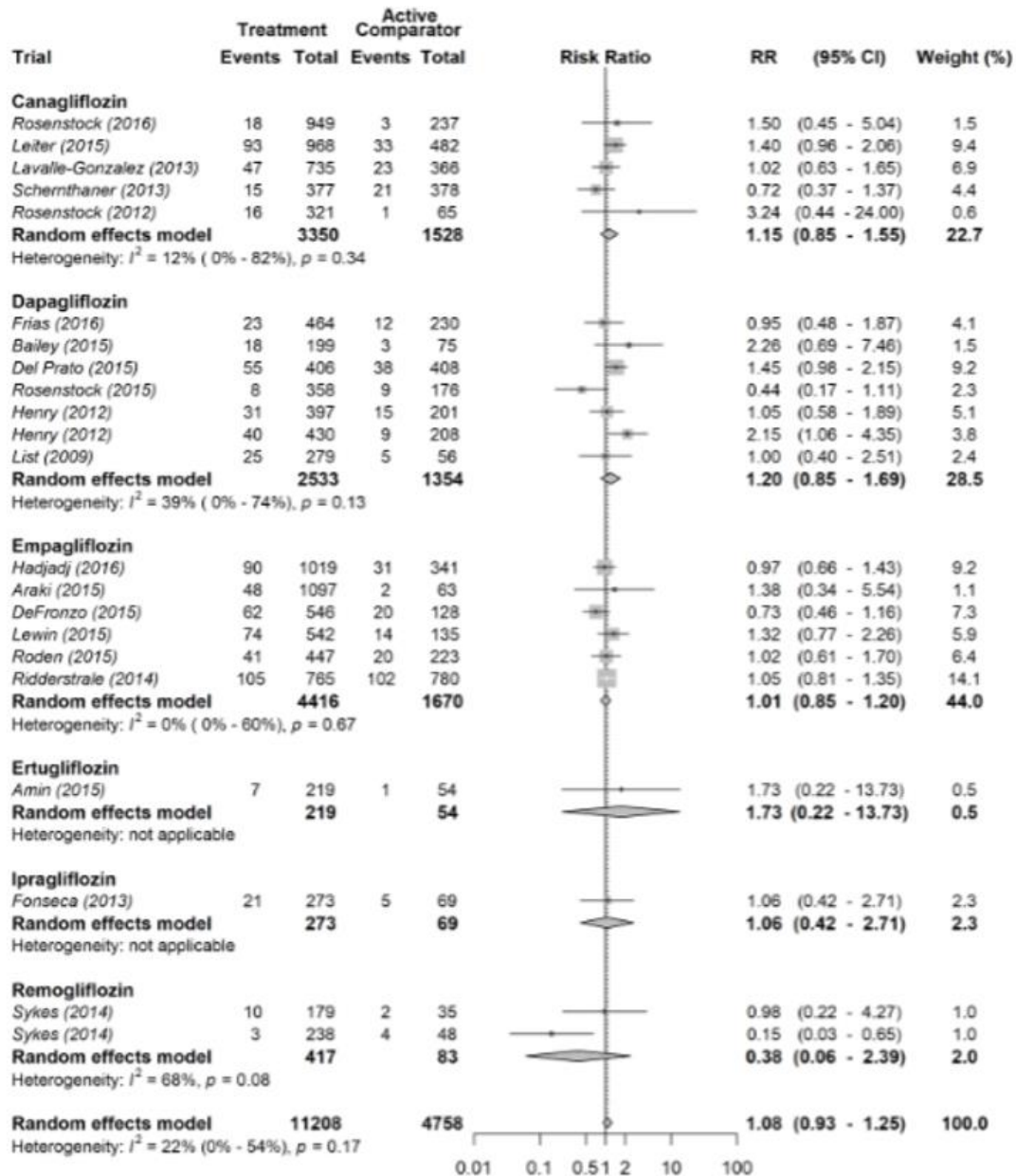




FIGURA 18. Meta-análise de estudos com inibidores de SGLT2 para infecções do trato urinário comparado ao tratamento ativo



Em conclusão, os inibidores de SGLT2 estão associados a um aumento do risco de infecção do trato genital, porém o risco de infecção do trato urinário não aumentou com o seu uso. Esses achados foram consistentes entre dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina.

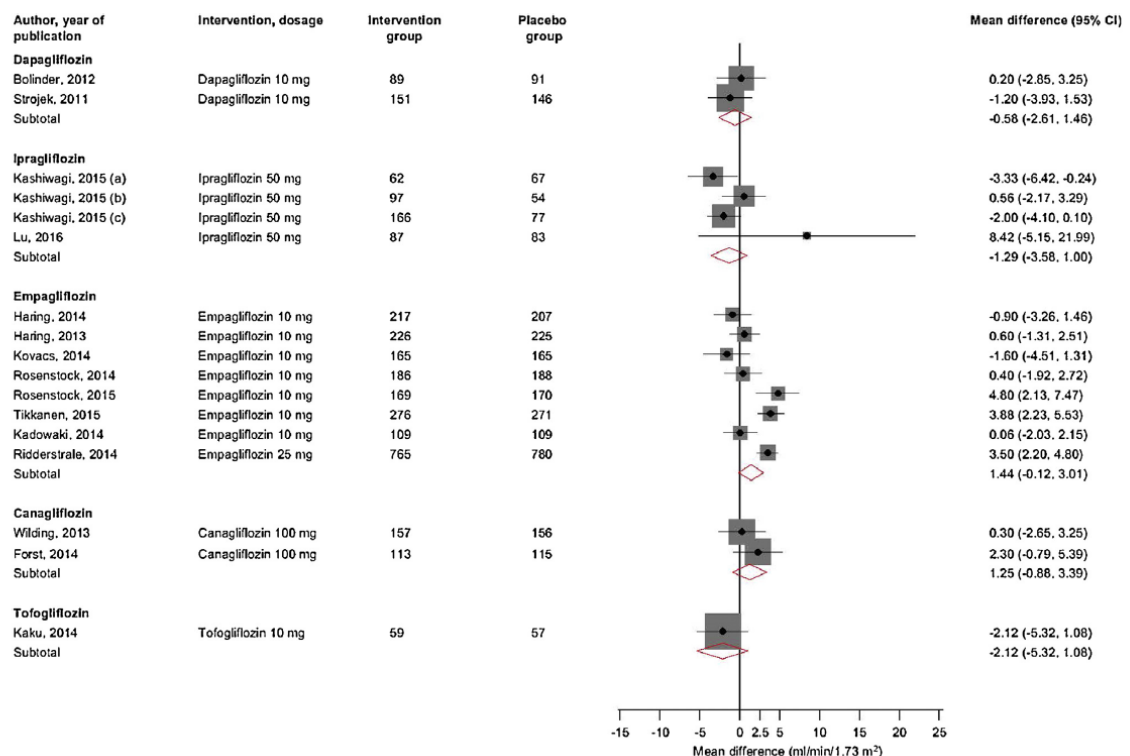




### E. Seidu, 2018<sup>[14]</sup>

Seidu e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar se o uso dos inibidores de SGLT2 previne a deterioração da função renal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com ou sem comprometimento renal. Um total de 42 estudos foram incluídos, totalizando 29.954 pacientes. Para avaliar a população de pacientes com insuficiência renal forma incluídos somente três estudos e não foi possível fazer a uma análise de subgrupo por tipo de inibidores de SGLT2. Para a população de pacientes sem insuficiência renal, foi realizada uma meta-análise de 17 estudos apresentada na figura abaixo (Figura 19).

**FIGURA 19. Meta-análise da taxa de filtração glomerular comparando o uso dos inibidores de SGLT2 com tratamento padrão em populações sem insuficiência renal, por classe de inibidor de SGLT2**



Em conclusão, não foi encontrada mudanças significativas na taxa de filtração glomerular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 sem comprometimento renal. Em uma análise de subgrupo da classe dos inibidores de SGLT2, nenhuma alteração significativa foi



observada na taxa de filtração glomerular para qualquer um dos inibidores de SGLT2 avaliados (dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina).

**F. Tang, 2018<sup>[29]</sup>**

Tang e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar o efeito dos inibidores de SGLT2 e risco de câncer de pele em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Um total de 21 estudos foram incluídos, totalizando 20.816 pacientes. A média de idade variou de 53 a 67 anos e 47% a 80% eram homens. Abaixo a tabela (Tabela 12) com os resultados da meta-análise comparando dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina em comparação ao grupo controle, sendo os resultados estratificados pelo tipo de câncer de pele melanoma e não melanoma.

Em conclusão, não foi encontrado aumento no risco de câncer de pele entre os usuários de inibidores de SGLT2, tanto do tipo melanoma quanto não melanoma. A análise de subgrupos com base no tipo de inibidor de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina) mostraram resultados semelhantes.



**TABELA 12. Análise de subgrupos da associação entre inibidores de SGT2 e risco de câncer de pele do tipo melanoma e não melanoma em pacientes com diabetes mellitus tipo 2**

Subgroup by type of SGLT2 inhibitor	N trials	N patients (S/C)	Melanoma					Non-melanoma skin cancer				
			N of events (S/C)	Peto odds ratio (95% CI)	Het (I <sup>2</sup> , %)	p-value <sup>†</sup>	p-value <sup>‡</sup>	N of events (S/C)	Peto odds ratio (95% CI)	Het (I <sup>2</sup> , %)	p-value <sup>†</sup>	p-value <sup>‡</sup>
Empaglifozina	11	9172/4964	12/2	2.64 (0.88, 7.93)	0	0.2	0.45	50/35	0.75 (0.48, 1.18)	0	0.86	0.68
Dapaglifozina	7	2691/1936	2/1	0.38 (0.02, 7.00)	42.3			4/8	0.44 (0.14, 1.38)	12.7		
Canaglifozina	1	477/237	0/0	NA	NA			1/0	4.47 (0.07, 286.85)	NA		
Ertuglifozin	1	313/154	1/0	4.45 (0.07, 287.44)	NA			0/0	0.46 (0.02, 8.84)	NA		
Ipraglifozin	1	291/73	0/0	NA	NA				NA	NA		

<sup>†</sup> p-value for potential effect modification by each stratified factor on the pooled effect size estimate based on meta-regression models.

<sup>‡</sup> p-value for interactions assessed with Cochran's Q-test.



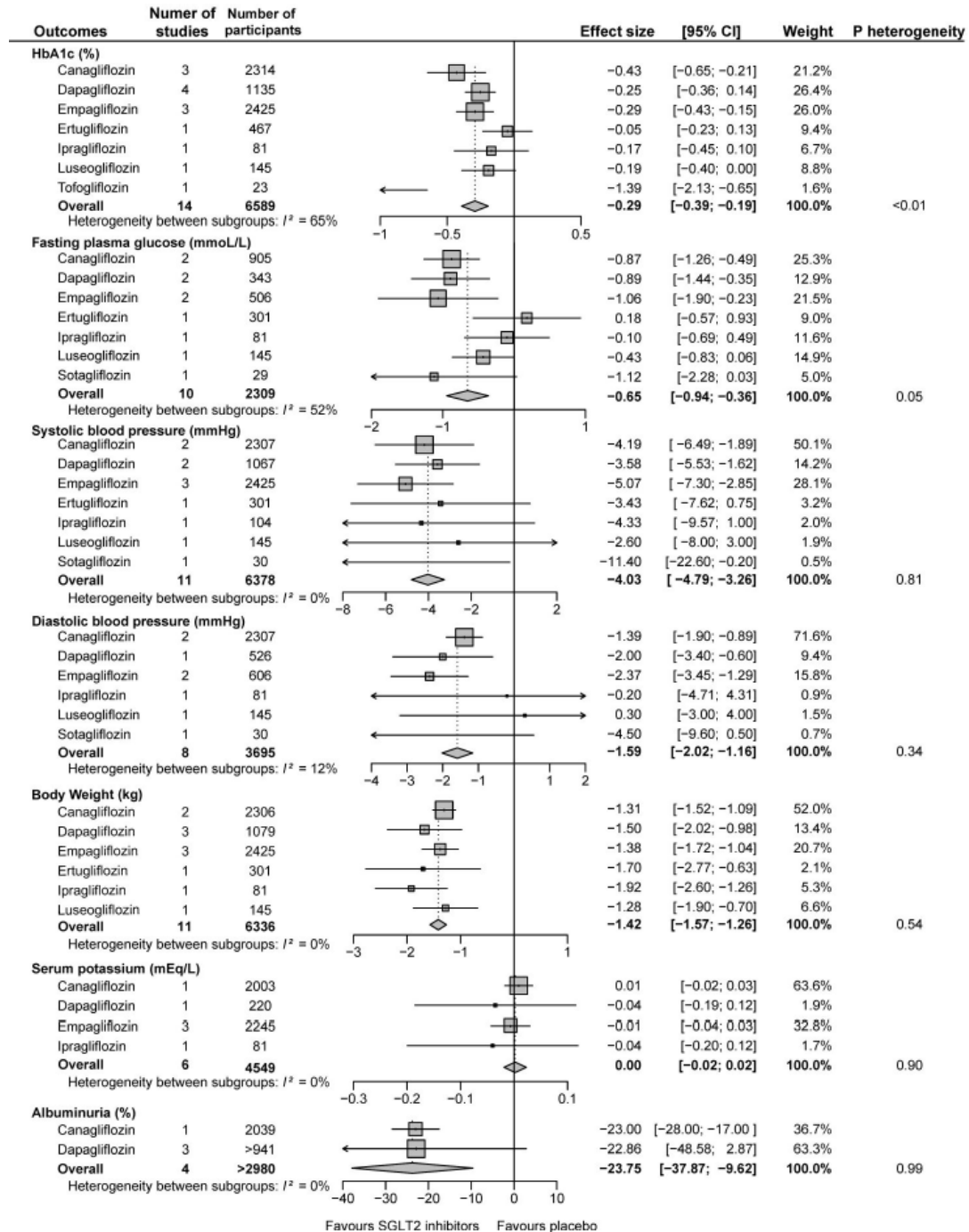
### **G. Toyama, 2019<sup>[30]</sup>**

Toyama e colaboradores (2019) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de SGLT2 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica. Um total de 27 estudos foram incluídos, totalizando 7.363 pacientes. A média de idade variou de 63,5 a 68,5 anos e 27% a 78% eram homens. Abaixo as figuras com os resultados comparando dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina em comparação ao tratamento padrão para biomarcadores (Figura 20) e desfechos cardiovasculares e mortalidade geral (Figura 21).

Em conclusão, os inibidores de SGLT2 reduziram os biomarcadores como hemoglobina, peso corporal, glicemia em jejum, pressão arterial sistólica e diastólica, porém sem efeito no potássio sérico. A análise de subgrupos com base no tipo de inibidor de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina) mostraram resultados semelhantes. Para os desfechos cardiovasculares, houve uma diferença de efeito entre agentes individuais (dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina) para a maioria dos desfechos cardiovasculares.

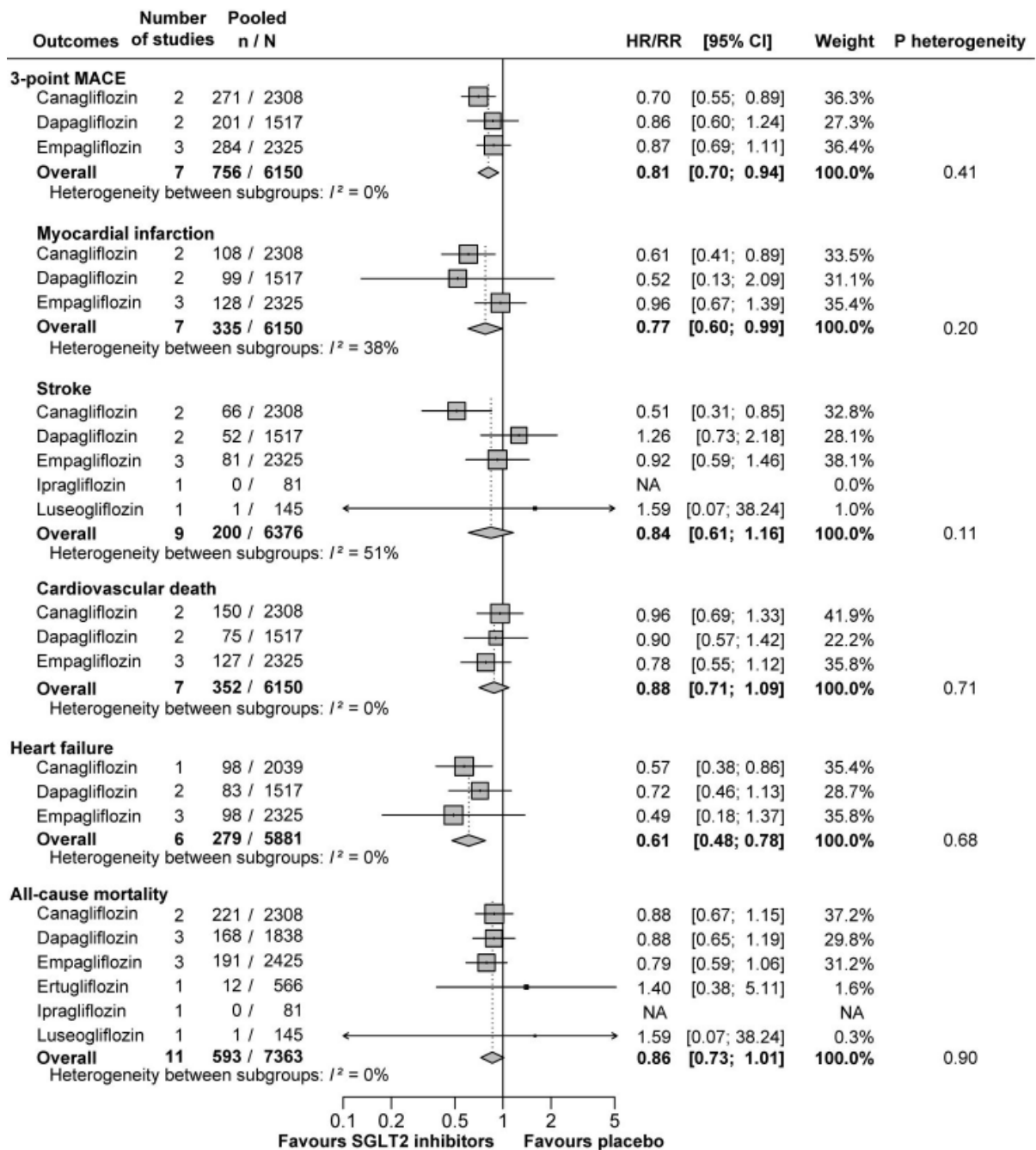


**FIGURA 20. Efeitos dos inibidores de SGLT2 em biomarcadores em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica**





**FIGURA 21. Efeitos dos inibidores de SGLT2 nos desfechos cardiovasculares e mortalidade em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica**





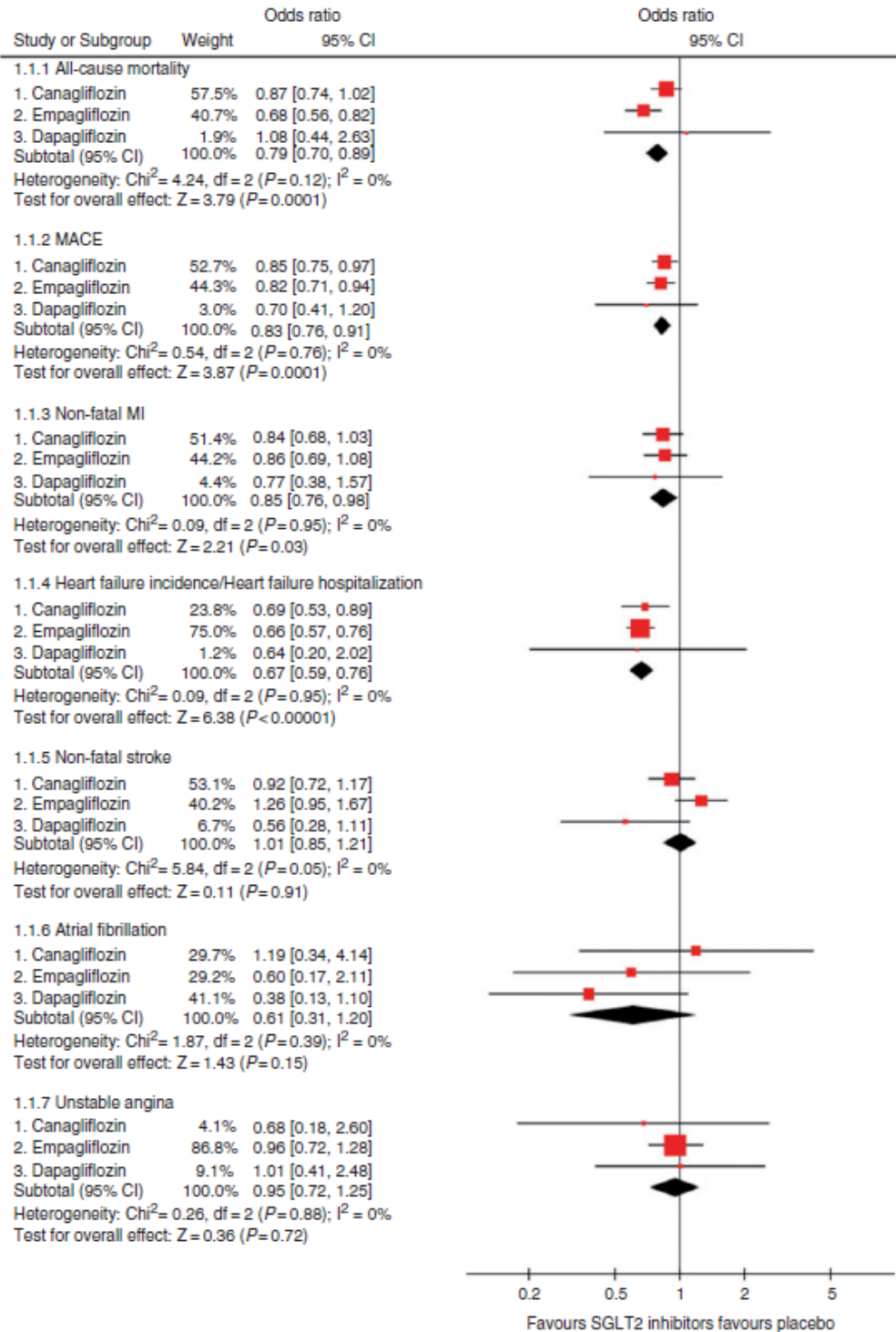
#### **H. Usman, 2018<sup>[31]</sup>**

Usman e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar eficácia cardiovascular dos inibidores de SGLT2 em pacientes com DM tipo 2. Um total de 35 estudos foram incluídos, totalizando 34.987 pacientes. Abaixo a Figura 22 com os resultados comparando dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina em comparação ao tratamento padrão para os desfechos mortalidade geral, MACE, infarto do miocárdio não-fatal, hospitalização cardiovascular, acidente vascular cerebral não fatal, fibrilação atrial e angina instável.

Em conclusão, os inibidores de SGLT2 reduzem significativamente a incidência de mortalidade, MACE, infarto do miocárdio não fatal e insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Houve uma diferença de efeito entre agentes individuais (dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina) para a maioria dos desfechos.



**FIGURA 22. Efeitos comparativos dos inibidores de SGLT2 em desfechos primários**







## I. Zhang, 2018<sup>[32]</sup>

Zhang e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais com o objetivo de avaliar segurança e eficácia cardiovascular e não cardiovascular a longo prazo dos inibidores de SGLT2 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Um total de 11 estudos foram incluídos, totalizando 357.349 pacientes. A média de idade variou de 54 a 64 anos e 49% a 72% eram homens. O estudo apresenta subanálise comparando os tipos de inibidores de SGLT2 para os desfechos hemoglobina, peso corporal, glicemia em jejum, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, colesterol HDL e colesterol LDL. Abaixo a tabela (Tabela 13) com os resultados comparando dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina em comparação ao controle.

**TABELA 13. Efeitos dos inibidores de SGLT2 em desfechos secundários**

Outcome	Subgroup	Patients, N	WMD (95% CI)	P Value	I <sup>2</sup> , %
HbA1c, %	Overall	23 043	-0.39 (-0.52 to -0.26)	<0.001	92.6
	Empagliflozin	8569	-0.11 (-0.19 to -0.03)	0.006	0
	Canagliflozin	12 306	-0.44 (-0.60 to -0.27)	<0.001	90.5
	Dapagliflozin	2168	-0.43 (-0.57 to -0.29)	<0.001	59.2
Body weight, kg	Overall	23 043	-2.90 (-3.72 to -2.07)	<0.001	97.1
	Empagliflozin	8569	-2.02 (-5.01 to 0.97)	0.185	98.2
	Canagliflozin	12 306	-3.06 (-4.52 to -1.60)	<0.001	98.5
	Dapagliflozin	2168	-3.19 (-3.68 to -2.70)	<0.001	32.2
FBG, mmol/L	Overall	5881	-0.71 (-0.88 to -0.55)	<0.001	58.2
	Empagliflozin	1549	-0.69 (-0.87 to -0.51)	<0.001	NA
	Canagliflozin	2164	-0.89 (-1.25 to -0.53)	<0.001	83.5
	Dapagliflozin	2168	-0.59 (-0.79 to -0.39)	<0.001	9.1
SBP, mm Hg	Overall	22 235	-3.84 (-4.70 to -2.98)	<0.001	78.2
	Empagliflozin	8569	-3.27 (-5.37 to -1.17)	0.002	91.6
	Canagliflozin	12 306	-4.79 (-5.86 to -3.71)	<0.001	68.4
	Dapagliflozin	1360	-2.59 (-4.07 to -1.12)	0.001	0
DBP, mm Hg	Overall	19 971	-1.03 (-1.78 to -0.28)	0.007	83.3
	Empagliflozin	8569	-0.86 (-2.93 to 1.21)	0.414	94
	Canagliflozin	10 856	-1.62 (-2.24 to -1.00)	<0.001	38.4
	Dapagliflozin	546	0.09 (-1.05 to 1.23)	0.88	0
LDL-C, mmol/L	Overall	18 684	0.09 (0.03-0.14)	0.001	52
	Empagliflozin	7020	0.04 (0-0.08)	0.073	0
	Canagliflozin	10 856	0.12 (0.09-0.15)	<0.001	0
	Dapagliflozin	808	2.35 (-6.21 to 10.92)	0.59	67.1
HDL-C, mmol/L	Overall	18 684	0.10 (0.04-0.15)	<0.001	87.1
	Empagliflozin	7020	0.65 (-0.04 to 1.34)	0.063	52.3
	Canagliflozin	10 856	0.09 (0.04-0.14)	0.001	93.1
	Dapagliflozin	808	2.55 (-2.57 to 7.68)	0.328	27.3



Em conclusão, inibidores de SGLT2 reduziram a hemoglobina, glicemia de jejum, peso corporal e pressão arterial sistólica e diastólica. Ainda, os inibidores de SGLT2 aumentaram os níveis de colesterol LDL e HDL. A análise de subgrupos com base no tipo de inibidor de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina) mostraram resultados muito semelhantes.

Os estudos Cheng (2018) e Milder (2019) não foram apresentados narrativamente pois outros estudos com os mesmos desfechos descritos acima, apresentaram resultados semelhantes e incluíram um número de estudos maiores, aumentando o poder da informação<sup>[33, 34]</sup>.

A descrição dos estudos da presente revisão sistemática indica com base no tipo de inibidor de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina) que para os desfechos hemoglobina, peso corporal, glicemia em jejum, pressão arterial sistólica e diastólica, potássio sérico, colesterol LDL e HDL, infecção do trato geniturinário, taxa de filtração glomerular, risco de câncer de pele, fraturas, acidente vascular cerebral e mortalidade geral não foram observadas diferenças significativas entre os três inibidores de SGLT2 (efeito de classe). Entretanto, para os desfechos cardiovasculares e amputação houve diferenças significativas entre dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina.

## **7. Avaliação Econômica**

Foi realizada análise econômica da potencial incorporação no SUS da classe de medicamentos SGLT2 para o tratamento de pessoas com DM2.

### **7.1. Metodologia**

#### **7.1.1. Análise de custo efetividade**

Foi realizada análise econômica da potencial incorporação no SUS da classe de medicamentos SGLT2 para o tratamento de pessoas com DM2.

#### **Descrição da Modelagem**

Uma vez que diversos modelos para diabetes já existem na literatura, buscou-se revisar modelos já publicados para adaptação ao contexto descrito. Partiu-se da biblioteca de modelos



descritos do *Mount Hood Diabetes Challenge Network*, uma rede dedicada a promover troca de ideias e informações entre os que desenvolvem e usam modelos de avaliação econômica de simulação de diabetes. Atualmente no registro da rede são listados 16 modelos. Após revisão dos mesmos, considerando validação e publicações prévias dos modelos bem como disponibilidade e custo de obtenção dos mesmos, decidiu-se por adaptar o UKPDS Outcomes Model, elaborado e mantido pela universidade de Oxford, e disponibilizado gratuitamente para instituições acadêmicas ou governamentais<sup>[35]</sup>. Esse foi o modelo utilizado também para elaboração das análises econômicas que embasaram as diretrizes para manejo de Diabetes tipo 2 em adultos publicada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em 2015<sup>[36]</sup>.

### Adaptação do Modelo

Trata-se de um modelo multiestado probabilístico de tempo discreto, com análise de Monte Carlo de primeira ordem. O resumo do modelo está descrito na Tabela 14 e sua estrutura de análise na Figura 23. O modelo simula populações com Diabetes tipo 2 considerando a ocorrência de morte e de oito complicações: infarto do miocárdio (IAM), angina, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, amputação, insuficiência renal (IRC), úlcera diabética e cegueira em um olho. Esses desfechos (dados de output) tem sua ocorrência baseada em dados de idade, etnia, gênero, peso, altura, complicações já presentes nos pacientes, colesterol LDL e HDL, e hemoglobina glicada (dados de input).

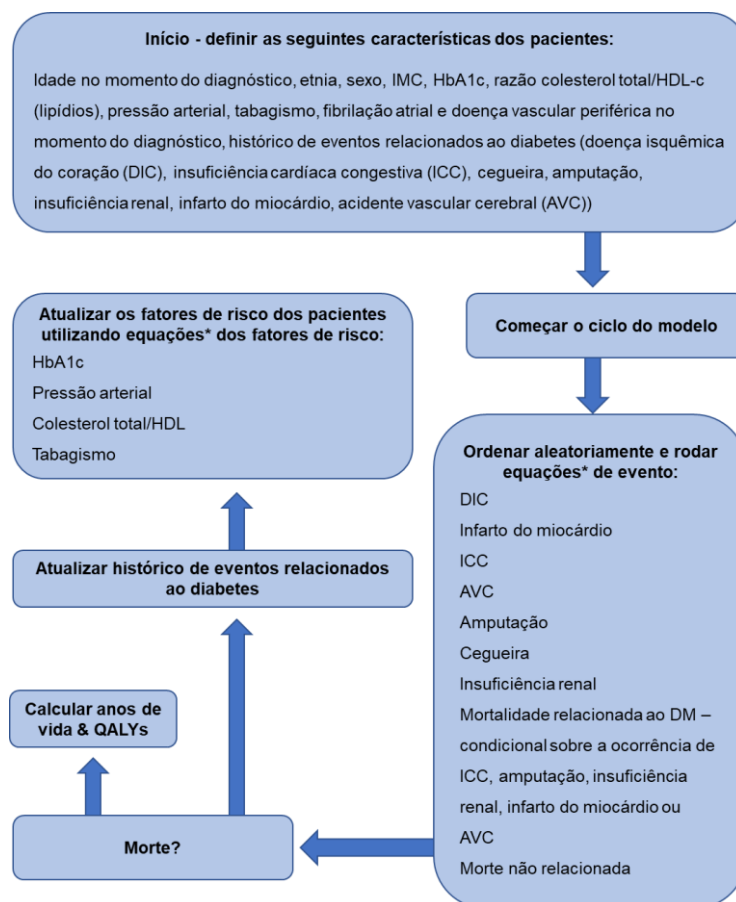
**TABELA 14. Descrição geral do modelo**

ITEM	DESCRIÇÃO
Perspectiva	SUS
Avaliação econômica	Custo-Utilidade (R\$/QALY) Custo-Efetividade (R\$/Anos de vida ganhos)
Modelo	Microssimulação – Adaptação modelo NICE (equações UKPDS) <i>Trackers</i> para eventos Incerteza estocástica: 200 pacientes base simulado por cenário 10.000 loops de simulação por paciente-base (70 ciclos)



Ajuste posterior para riscos (conforme NMA)	
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (70 anos)
Duração de ciclo	Anual
Taxa de Desconto	3,5% (para custos e para efetividade)
Análise de Sensibilidade	Determinística
	Efetividade de GLP1 e SGLT2
	Diferentes custos para SGLT2 (Empaglifozina, Dapaglifozina)

**FIGURA 23. Estrutura de análise do modelo**



\*Equações do UKPDs. Disponíveis em: <https://www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/>.



Através dos desfechos e do consumo de recursos associados a eles e aos tratamentos é estimada a expectativa de vida ajustada pela qualidade, expectativa total de vida, e custos do seguimento de cada população.

O modelo permite a entrada de 200 arquétipos de pacientes - a cada um desses pacientes são atribuídos dados como idade, sexo, dados antropométricos, duração do diabetes, fatores de risco e complicações prévias. A cada ciclo do modelo podem ocorrer a cada um desses pacientes uma ou mais complicações não fatais (descritas acima) e/ou morte, cujas probabilidades de ocorrência são calculadas através de um sistema integrado de equações paramétricas que levam em conta os dados iniciais descritos para o paciente. Como os eventos são probabilísticos, a ocorrência de desfechos varia a cada simulação individual realizada (loop), e por isso são realizados diversos loops ou “corridas” individuais, simulando diversas vezes cada um dos 200 pacientes (com parâmetros idênticos a cada simulação individual) e registrando-se os resultados de cada corrida; os resultados efetivamente considerados para um paciente são obtidos dividindo o número total de eventos ocorridos nas corridas pelo número total de corridas realizadas. Quanto mais corridas realizadas, maior a estabilidade do modelo como um todo. A documentação do modelo sugere que sejam realizadas pelo menos 5.000 simulações por cada paciente, e cada resultado das análises aqui apresentadas é obtido realizando 10.000 simulações por cada paciente (para um total de 200 pacientes construídos para cada coorte, então obtendo um total de 2.000.000 simulações distintas para cada coorte analisada).

Diferentes estratégias de tratamento e manejo são avaliadas através do seu impacto nos níveis de fatores de risco. Para comparação das estratégias consideradas na presente análise econômica foram construídas três coortes base (descritas no item Populações Analisadas), e para cada coorte base foi criada uma variação considerando as modificações ocasionadas pela estratégia farmacológica a ser comparada (primordialmente, diferentes valores de HbA1C de acordo com o fármaco utilizado).

No modelo utilizado não é possível alterar diretamente as equações de incidência de eventos; a diferença entre as intervenções pode resultar somente de diferenças entre os valores input de cada coorte. Como as equações baseiam-se nos resultados do estudo UKPDS, talvez não sejam suficientes para explicar diferenças de efetividade de novas medicações, não disponíveis ainda no cenário das décadas de 80 e 90 quando o estudo foi conduzido.



## Ajuste de Riscos

Uma vez que o modelo não permite a edição direta das equações de risco, não é possível programar riscos relativos diretamente para os desfechos. Para lidar com diferenças de incidências de eventos encontradas pela metanálise em rede que não parecem ser mediadas por reduções na HbA1C, os resultados finais das coortes com uso de SGLT2 e GLP1 foram ajustados à posteriori (após geração dos *outputs*) para ocorrência de IAM, AVC, IRC e morte.

O processo de ajuste foi realizado com equações algébricas utilizando o Microsoft Excel, de forma que a relação entre os grupos comparação e intervenção representassem às medidas de associação obtidas pela metanálise em rede descrita na seção de evidências. Para mortalidade, o risco relativo foi convertido em odds ratio, o qual foi utilizado para estimar a incidência de eventos para os pacientes tratados com SGLT2 ou com GLP1 a cada ano. A estimativa de incidência de IAM, AVC e IRC foi estimada através do próprio risco relativo obtido na metanálise em rede, o qual era multiplicado pela taxa de eventos simulados no grupo sem intensificação (placebo). Após, foi estimado o número incremental de pacientes vivos ou sem o desenvolvimento de eventos ao longo do tempo nas coortes simuladas para SGLT2 e GLP1, para os quais foi estimado a variação na utilidade de forma a obter as novas estimativas de sobrevida ajustada para qualidade de vida.

## Populações Analisadas

Estão sendo considerados três principais populações de pacientes diabéticos tipo 2: população geral (acima de 35 anos), população com doença cardiovascular prévia, e população acima de 65 anos com doença cardiovascular. Os parâmetros para cada uma dessas três populações são descritos na

Tabela 15, e não variam nas coortes ao longo do tempo. Para as variáveis demográficas foram utilizados microdados do estudo Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013<sup>[37]</sup>. Para as variáveis não disponíveis, foram utilizados valores do modelo do NICE.



**TABELA 15. Parâmetros das populações base avaliadas na análise econômica**

PARÂMETRO	POPULAÇÃO GERAL	COM DOENÇA CARDIOVASCULAR	> 65 ANOS E COM DOENÇA CARDIOVASCULAR PREVENÇÃO	FONTE
Branços	43,8%	49,3%	50,5%	PNS 2013*
Homens	34,0%	38,7%	33,5%	PNS 2013*
Idade	61,1 (12,74)	64,88 (11,07)	70,47 (9,59)	PNS 2013*
Tabagistas	10,8%	7,2%	6,8%	PNS 2013*
Duração do DM2	9,8 (9,48)	12,31 (10,92)	12,66 (11,01)	PNS 2013*
Peso	74,9 (19,72)	76,27 (15,89)	72,94 (15,11)	PNS 2013*
Altura	162,6 (9,84)	162,40 (9,39)	162,1 (9,55)	PNS 2013*
LDL (mg/dL)		157 (27)		NICE 2015
HDL (mg/dL)		48 (10)		NICE 2015
PA Sistólica		137 (15)		NICE 2015
TFG		74,28 (19,72)		NICE 2015
Fibrilação atrial		0,81%		NICE 2015
Doença arterial periférica		0,51%		NICE 2015
Insuficiência Cardíaca	4,06%	23,9%	8,08%	PNS 2013*
IAM prévio	6,59%	32,7%	12,9%	PNS 2013*
AVC prévio	7,01%	37,6%	14,5%	PNS 2013*
Amputação	1,82%	2,7%	2,24%	PNS 2013*
Albuminúria	15%	15%	15%	NICE 2015
IRC em diálise	0%	0%	0%	PNS 2013*
Úlceras	5,59%	7,7%	5,32%	PNS 2013*

\*Dados apenas de pacientes com DM.



## Parâmetros de Efetividade

As diferenças entre os parâmetros considerados para aferição de efetividade de cada intervenção foram derivadas da metanálise previamente realizada. As modificações imputadas em cada coorte base, consideradas nas equações de risco do modelo, estão descritas na Tabela 16 (modificações nos parâmetros de peso e colesterol LDL). Os demais parâmetros de *input* (idade, etnia, gênero, altura, colesterol HDL e complicações prévias) foram mantidos idênticos entre as coortes. Todos esses parâmetros foram considerados constantes ao longo do tempo em todas as coortes, variando apenas na linha de base.

Os demais parâmetros de efetividade (ajustes à posteriori no modelo, após aplicação das equações baseadas em fatores de risco) estão descritos na Tabela 17. Dados de variação de peso, pressão arterial sistólica e lipoproteína de baixa e de alta densidade (LDL e HDL) nos principais estudos de cada uma das classes de drogas incluídas no modelo foram avaliadas. Quando houve mais de um estudo grande para uma mesma classe, foi calculada uma média ponderada para os dados obtidos

**TABELA 16. Parâmetros de efetividade dos dados imputados nas coortes para cada intervenção.**

DROGA	PARÂMETROS	REFERÊNCIAS
Sulfoniluréia	HbA1C: -0,56 (-0,83 – 0,30)	Revisão sistemática
	LDL: -0,1 mg/dL	ADVANCE e ACCORD <sup>[38]</sup>
	Peso: +0,7 kgs	ADVANCE <sup>[38]</sup>
Insulina NPH	HbA1C: -0,41 (-0,53 – -0,30)	Revisão sistemática
	LDL: 0	---
	Peso: +2 kgs	LANCELOT e Fritsche 2003
SGLT2	HbA1C: -0,48 (-0,57 – -0,37)	Revisão sistemática
	LDL: +1,84 mg/dL	EMPA-REG e CANVAS <sup>[21, 22]</sup>
	Peso: -1,55 kgs	EMPA-REG e CANVAS <sup>[21, 22]</sup>
GLP1	HbA1C: -0,66 (-0,76 – -0,56)	Revisão sistemática
	LDL: 0	LEADER
	Peso: -2,3 kgs	LEADER





**TABELA 17. Parâmetros de efetividade com dados ajustados à *posteriori* para cada intervenção**

DROGA	PARÂMETROS
Sulfoniluréia	Não realizados ajustes. Riscos de acordo com equações do modelo, baseado na diferença de input descritos na tabela 24
Insulina NPH	Não realizados ajustes. Riscos de acordo com equações do modelo, baseado na diferença de input descritos na tabela 24
SGLT2	Mortalidade – RR: 0,82 (0,73-0,91) IAM – RR: 0,78 (0,64-0,93) AVC – RR: 0,90 (0,69-1,10) IRC – RR: 0,85 (0,60-1,29) Risco dos demais eventos de acordo com equações do modelo, baseado na diferença de input descritos na tabela 24
GLP1	Mortalidade – RR: 0,87 (0,81-0,94) IAM – RR: 0,96 (0,88-1,04) AVC – RR: 0,89 (0,78-1,01) IRC – RR: 0,80 (0,69-0,92) Risco dos demais eventos de acordo com equações do modelo, baseado na diferença de input descritos na tabela 24

### Parâmetros de Utilidade

As utilidades utilizadas no modelo foram derivadas de estudos com população nacional. Para identificação dos estudos contendo esses dados foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (acessado via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL (Central Register of Controlled Trials), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo. As estratégias de buscas incluíram termos indexados e sinônimos para as condições de saúde, para avaliações de utilidade e para o Brasil. As estratégias foram adaptadas para cada base de dados, incluindo termos em português nas bases de dados LILACS e Scielo. Não foram adotadas restrições de data de publicação ou linguagem nas buscas (Anexo 10).

Os estudos foram considerados para uso no modelo se incluíssem pacientes brasileiros, e tivessem conduzido avaliação direta da utilidade (pelos métodos Time-trade-off [TTO] ou Standard Gamble [SG]) ou indireta (Questionários EQ-5D ou SF-6D), bem como estudos com



avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde pelo questionário SF-36, uma vez que existem métodos descritos para sua conversão em medidas de avaliação indireta da utilidade. Poucos estudos representativos para todos o país estão disponíveis, e dessa forma algumas utilidades derivam de estimativas regionais ou locais. Quando mais de um estudo estava disponível para uma mesma população alvo, optou-se pelo estudo com maior n e cuja estimativa de utilidade tivesse sido aferida por métodos diretos ou construída com base em no questionário EQ-5D. Para condições as quais foram incluídos mais de um estudo, foi estimado um valor de utilidade médio, calculando-se uma média ponderada pelo número de participantes incluídos. Em alguns casos, os dados foram extraídos considerando apenas o subgrupo de pacientes que representavam a condição de interesse incluídos nos estudos.

Para inserção no modelo econômico os valores de utilidade dos estados de saúde com complicações precisaram ser convertidos em valores de desconto, que foram estimados a partir da diferença entre o valor de utilidade da condição e o valor de utilidade geral de indivíduos brasileiros. Os valores de utilidade usados no modelo estão descritos na Tabela 18.

Para criação da utilidade basal de casa coorte foram consideradas a utilidade geral da população brasileira, o decréscimo de saúde decorrente do DM tipo 2, e decréscimos adicionais conforme a prevalência de eventos em cada população considerada (utilizando os mesmos valores de desconto considerados para os estados de saúde com complicações), conforme explicitado na Tabela 19.

**TABELA 18. Parâmetros de utilidade utilizados no modelo de custo-efetividade**

ESTADO DE SAÚDE	UTILIDADE	DECRÉSCIMO DE UTILIDADE	FONTE
População Brasileira	0,85		Santos, 2015 <sup>[39]</sup>
Decréscimo por DM2		-0,101	Mata, 2016 <sup>[40]</sup>
Doença Arterial Coronariana	-	-0,187	Favaratto, 2007 <sup>[41]</sup>
IAM	-	-0,039	Dessote, 2011 <sup>[42]</sup>
ICC	-	-0,143	Barbeau, 2017 <sup>[43]</sup>
AVC	-	-0,210	Ascef, 2017 <sup>[44]</sup>
Amputação	-	-0,336	Cisneiros, 2015 <sup>[45]</sup>



Cegueira (um olho)	-	-0,193	Bem, 2018 <sup>[46]</sup>
IRC em diálise	-	-0,073	Alvares, 2013 <sup>[47]</sup>
Úlceras Diabéticas	-	0,000	

**TABELA 19. Cálculo das utilidades basais das três coorte avaliada na avaliação de custo-efetividade**

Estado de Saúde (ES)	Decréscimo de Utilidade no ES	População Geral		População com Doença Cardiovascular		População acima de 65 com Doença Cardiovascular	
		Frequência do ES na Coorte	Decréscimo Resultante na Coorte	Frequência do ES na Coorte	Decréscimo Resultante na Coorte	Frequência do ES na Coorte	Decréscimo Resultante na Coorte
IAM	-0.039	6.70%	-0.00261	32.70%	-0.012753	27.20%	-0.010608
ICC	-0.143	4.10%	-0.00586	23.90%	-0.034177	23.90%	-0.034177
AVC	-0.210	7.20%	-0.01512	37.60%	-0.078960	41.30%	-0.086730
Amputação	-0.336	1.70%	-0.00571	2.70%	-0.009072	2.30%	-0.007728
IRC em Diálise	-0.073	0.00%	0.00000	0.00%	0.000000	0.00%	0.000000
Decréscimo Total da Coorte			-0.029308			-0.134962	-0.139243
<b>Utilidade Base da Coorte</b>		<b>0.720</b>			<b>0.614</b>	<b>0.610</b>	

#### Parâmetros de Custo

Custos foram imputados no modelo conforme os eventos ocorridos e as medicações utilizadas. Foram consideradas apenas custos médicos diretos, da perspectiva do pagador SUS. Não foram contabilizados especificamente o custo de outros medicamentos utilizados que não os hipoglicemiantes, porém a referência utilizada para custos na ausência de complicações inclui custos com medicamentos prescritos, exames realizados, consultas realizadas e internações relacionadas ao diabetes ocorridas.

Para obtenção dos dados de custo-utilidade foi utilizado o estudo de Santoni et al., 2018<sup>[48]</sup>. Para condições não identificadas neste estudo conduzida uma busca manual no Google e Google Acadêmico, combinando termos em inglês e em português para as condições de saúde de interesse, junto com termos para custos e para restringir para dados do Brasil. Todos os dados foram atualizados pela inflação da data de custeio, quando informada no estudo, ou a partir de



dezembro do ano da publicação, quando data não informada, até outubro de 2018, utilizando o IPCA (Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo).

Os preços dos medicamentos foram baseados no Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS). No custo de insulina está incluso o custo de agulhas, um monitor glicosímetro (considerado como um monitor consumido a cada cinco anos) e das fitas para o glicosímetro (considerado como um mix entre uso do primeiro ano e uso dos anos subsequentes).

Os custos dos eventos e estados pós eventos estão descritos na Tabela 20, e os custos dos hipoglicemiantes na Tabela 21.

**TABELA 20. Parâmetros de custo dos eventos fatais, não fatais e pós evento para cada estado de saúde**

EVENTO	CUSTO EVENTO FATAL	CUSTO EVENTO NÃO FATAL (NO CICLO DO EVENTO)	CUSTO PÓS EVENTO (NOS CICLOS SUBSEQUENTES)	FONTE
Insuficiência cardíaca	1.362,30	1.676,20	6.684,48	Ribeiro, 2018
IAM	1.362,30	4.481,15	3.727,25	Ribeiro, 2018 Ribeiro, 2005
AVC	1.362,30	2.016,49	1.360,52	Ribeiro, 2018
Amputação	-	1.097,11	1.328,30	Toscano, 2018
Cegueira	-	2.144,86	259,40	Rosa, 2018 Lus, 2018
Insuficiência renal	1.362,30	3.852,96	39.928,63	Ribeiro, 2018
Custo na ausência de complicações		696,03		Henriques, 2016

**TABELA 21. Parâmetros de custos dos hipoglicemiantes avaliados**

Classe	Medicamento	Dose usual	Preço CMED PMVG 0%, sem impostos (R\$)	Preço anual (R\$)
Biguanidas	Metformina	850mg, 2x/dia		36,50
	Dulaglutida	1.5mg / 1x semana	73,59 (1,5mg, 0,5 mL)	3.826,87
GLP-1	Exenatida	10mg / 2x dia	319,15 (250 mcg/mL, 2,4 mL)	3.829,82
	Liraglutida	1,2mg / 1x dia	106,44 (6 mg/mL, 3 mL)	3.831,84
	Lixisenatida	20mg / 1x dia	238,36 (0,10mh/mL, 3 mL)	5.720,4



<b>SGLT-2</b>	Canaglifozina	100mg, 3x/dia	23,43 (100mg, 10 cps)	2.527,20
	<b>Dapaglifozina</b>	10mg, 1x/dia	77,72 (10mg, 30 cps)	932,40
	Empaglifozina	25mg, 1x/dia	96,96 (25mg, 30 cps)	1.162,80
	Empaglifozina	25mg, 1x/dia	89,21 (25mg, 30 cps) <sup>a</sup>	1.070,52
<b>Sulfoniluréias</b>	Clorpropamida	500mg, 1x/dia	7,97 (250mg, 30 cps)	194,40
	<b>Glibenclamida</b>	10mg, 2x/dia	4,89 (5mg, 30 cps) <sup>b,c</sup>	28,80
	Gliclazida	60mg, 1x/dia	21,64 (30mg, 60 cps) <sup>b</sup>	133,20
	Glimeperida	2mg, 1x/dia	14,62 (2mg, 30 cps) <sup>b</sup>	176,40
	Glipizida	5mg, 1x/dia	19,02 (5mg, 15 cps) <sup>b</sup>	457,20
<b>Insulina</b>	<b>NPH</b>	40UI, 1x/dia	17,05 (100U/mL, 10mL) <sup>c</sup>	245,52
	Agulhas	1 agulha / 8 aplicações	0,2735 (1 un) <sup>c</sup>	12,58
	Monitor	1 unidade a cada cinco anos	44,70 (1 un) <sup>c</sup>	8,94
	Fitas	150 unidades/ano (primeiro ano)	0,4373 (1 un) <sup>c</sup>	65,60
		120 unidades/ano (anos posteriores)	0,4373 (1 un) <sup>c</sup>	52,48

**Em negrito o fármaco utilizado no modelo.**

a. Preço proposto em avaliação da empaglifozina para incorporação no SUS

b. Preço do medicamento genérico

c. Fonte: Banco de Preços em Saúde

### **7.1.2. Análise de Impacto Orçamentário**

Para a análise do impacto orçamentário foram utilizadas as recomendações das diretrizes brasileiras de AIO<sup>[49]</sup>. Realizamos seis avaliações do impacto orçamentário, cada qual para uma das seis diferentes propostas de incorporação. Utilizamos a perspectiva do SUS em abrangência nacional para estimar os custos diretos da incorporação dos medicamentos SGLT2 Dapaglifozina e Empaglifozina para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, para um horizonte temporal de 5 anos. Para estas análise foram determinadas algumas premissas, conforme Tabela 22.



**TABELA 22. Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação dos medicamentos SGLT2 dapaglifozina e empaglifozina**

<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Custos incluídos</b>	Custos do medicamento
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos
<b>Comparadores</b>	Cenário atual: custos dispendidos com as atuais opções terapêuticas (metformina, sulfonilureias ou insulina NPH); Cenário alternativo: custos dispendidos com as alternativas já incorporadas no SUS, acrescidas da possibilidade de uso de SGLT2
<b>População alvo</b>	Pacientes do SUS com idade $\geq 35$ anos, com diagnóstico de DM2 e em uso de um hipoglicemiante oral, com necessidade de intensificação de terapia medicamentosa. As seis populações avaliadas foram: <ul style="list-style-type: none"><li>•Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos, em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação</li><li>•Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação</li><li>•Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular, em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação</li><li>•Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos, em uso da tecnologia em avaliação como 12ª intensificação</li><li>•Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação</li><li>•Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular, em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação</li></ul>
<b>Curva de adoção da tecnologia</b>	40% (ano 1), 50% (ano 2), 60% (ano 3), 75% (ano 4) e 90% (ano 5)
<b>Método para calcular o IO</b>	Planilha eletrônica com simulação dos cenários atual e alternativo. Análise de sensibilidade determinística
<b>Fontes de informações</b>	Bases de dados e relatórios disponíveis publicamente (IBGE, BPS, CMED, DATASUS, Vigitel) Dados publicados na literatura científica. Reanálise das bases de dados da PNS 2013 e do estudo ELSA (Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto)
<b>Apresentação dos resultados</b>	Custos em valores absolutos em reais Custos estimados para os cenários atual e alternativo Impacto orçamentário
<b>Análises de sensibilidade</b>	Diferente curva de adoção e diferente custo da droga

Para estimar o impacto orçamentário da incorporação foram coletados dados da



literatura nacional, para o período de 2019 a 2023. No cálculo foram utilizados os parâmetros a seguir descritos.

### **Estimativa do tamanho da população-alvo**

A população-alvo do presente estudo de impacto orçamentário consistiu em brasileiros com  $\geq 35$  anos atendidas pelo SUS, diagnóstico de DM2, já em uso de hipoglicemiantes, com necessidade de intensificação de tratamento. Os seis cenários de incorporação foram considerados conforme descrito na análise de custo-efetividade e avaliando a taxa de difusão da incorporação da Empaglifozina e Dapaglifozina no SUS.

A estimativa do número de casos com diagnóstico de DM tipo 2 foi realizada a partir das projeções realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [50] para a quantidade de habitantes na faixa etária entre 35 e 90 anos para os anos de 2019 a 2023. Abaixo estão descritos os princípios considerados para a análise quanto a população.

- De acordo com as estimativas do IBGE, a população brasileira acima de 35 anos será de 98.134.446 milhões de indivíduos em 2019, chegando a 106.813.643 em 2023<sup>[50]</sup> Foram incluídos nas estimativas mesmo os pacientes com acesso à saúde suplementar.
- Para estimativas de proporção de diabéticos foram utilizados dados do Programa Nacional de Saúde (PNS 2013), onde a prevalência de diabéticos foi de 8,35% entre os adultos acima de 35 anos<sup>[37]</sup>.
- O aumento anual da prevalência do DM2 em adultos no Brasil foi estimada em 0,24%, conforme dados do VIGITEL<sup>[51]</sup>.
- A população geral foi definida como pacientes acima de 35 anos de idade. O principal motivo para este pressuposto é a baixa prevalência de DM2 em adultos jovens, visto que estes geralmente vem sendo adequadamente manejados com medidas não farmacológicas ou com monoterapia.
- A população com doença cardiovascular foi definida como pacientes com doença cardiovascular estabelecida, consistindo de doença coronariana, infarto, AVC, angina e/ou insuficiência cardíaca. Este critério foi estabelecido conforme os dados utilizados no modelo econômico, baseados em dados disponíveis publicamente



através do banco do PNS 2013.

- A população acima de 65 anos e doença cardiovascular foi definida como pacientes acima de 65 anos de idade e com doença cardiovascular estabelecida, consistindo de doença coronariana, infarto, AVC, angina e/ou insuficiência cardíaca. Este critério foi estabelecido conforme os dados utilizados no modelo econômico, baseados em dados disponíveis publicamente através do banco do PNS 2013.

#### **Parâmetros da doença**

- A proporção de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que necessitam de mais de um medicamento (primeira intensificação) para controle da glicemia foi estimada em 34,57% conforme dados do ELSA Brasil, considerando as linhas de base 2008-2010 (Tabela 23).
- A proporção de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que necessitam de mais de dois medicamentos (segunda intensificação) para controle da glicemia foi estimada em 6,05% conforme dados do ELSA Brasil, considerando as linhas de base 2008-2010.
- A proporção de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com risco cardiovascular foi baseada no PNS 2013 e estimada em 17,39%.
- A proporção de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com mais de 65 anos e risco cardiovascular foi baseada no PNS 2013 e estimada em 8,34%.
- A proporção de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que utilizam sulfonilureia foi considerado 92%, conforme dados do ELSA Brasil, considerando as linhas de base 2008-2010.
- A proporção de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que utilizam insulina foi considerado 8%, conforme dados do ELSA Brasil, considerando as linhas de base 2008-2010.
- Foi considerado que todos os pacientes estavam em uso de metformina.





**TABELA 23. Resumo dos parâmetros utilizados no modelo referente a população e uso da tecnologia**

<b>Parâmetro</b>	<b>Valor</b>	<b>Fonte</b>
População >=35 anos de idade	Ano 2019: 98.134.446	IBGE
	Ano 2020: 100.354.181	
	Ano 2021: 102.543.755	
	Ano 2022: 104.698.803	
	Ano 2023: 106.813.643	
Prevalência de diabetes mellitus tipo 2	Ano 2019: 8.194.226	PNS 2013 VIGITEL
	Ano 2020: 8.620.424	
	Ano 2021: 9.054.614	
	Ano 2022: 9.496.181	
	Ano 2023: 9.944.350	
Pacientes com doença cardiovascular	17,39%	PNS 2013
Pacientes com ≥ 65 anos e doença cardiovascular	8,34%	PNS 2013
Pacientes que necessitam de 1ª intensificação de tratamento medicamentoso	34,57%	ELSA Brasil
Pacientes que necessitam de 2ª intensificação de tratamento medicamentoso	6,05%	ELSA Brasil

### **Estimativas dos custos**

Para a análise principal, foram utilizadas as seguintes estimativas de custos:

- Os preços dos medicamentos foram baseados no Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).
- A Tabela 21 apresenta os custos dos medicamentos levados em consideração para cálculo do impacto orçamentário e sua fonte.

Para taxa de difusão da nova tecnologia, foi considerado uma adoção de 40% no primeiro ano, subindo para 50%, 60%, 70% nos anos consecutivos até o valor de 90% no quinto ano.

Foi realizada análise de sensibilidade considerando o pior cenário, de adoção de 100%, apesar de não ser um cenário provável, uma vez que: 1) parcela da população coberta pela saúde suplementar irá optar por comprar o medicamento, 2) há pacientes já em uso das alternativas, com boa tolerabilidade e controle, que não substituirão por SGLT2, 3) há alguns pacientes que não usarão a nova tecnologia por contraindicações ou riscos associados, como insuficiência renal e infecções urinárias de repetição.

Para análise de impacto orçamentário, assumindo uma prevalência de diabéticos de 8,35% entre os adultos na população brasileira, estimamos uma população alvo de 8.194.226 de



diabéticos tipo 2 em 2019, com aumento gradual para 9.944.350 no ano de 2023. Na Tabela 24 encontramos dados da população alvo do modelo para população de diabéticos acima dos 35 anos, e suas estimativas para os cinco anos de horizonte temporal.

**TABELA 24. Evolução esperada para o tamanho da população brasileira e de novos casos de diabetes mellitus tipo 2 no horizonte temporal do estudo**

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População alvo total	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643
Proporção de diabéticos tipo 2	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350
Proporção de diabéticos tipo 2 com $\geq$ 35 anos e com doença cardiovascular	1.425.083	1.499.204	1.574.715	1.651.510	1.729.452
Proporção de diabéticos tipo 2 com $\geq$ 65 anos e com doença cardiovascular	683.398	718.943	755.155	791.982	829.359

## **7.2. Resultados da avaliação econômica e impacto orçamentário**

A partir das estimativas obtidas para os custos e para o tamanho da população-alvo e sua evolução no período de 2019 a 2023, foram realizados seis cenários de impacto orçamentário. A seguir será apresentado a análise de impacto orçamentário para a inclusão de SGLT2 para o tratamento de indivíduos adultos com diabetes mellitus tipo 2 no SUS para cada um destes cenários.

### **7.2.1. Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos, em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação**

#### **Análise de custo-efetividade**

Os resultados principais da análise do caso base estão descritos nas tabelas e figuras abaixo (Tabela 25 e Tabela 26; Figura 24 e Figura 25). A estratégia de associação de GLP1 apresenta-se dominada em relação à alternativa de SGLT2 (apresenta piores resultados e maior



custo) no caso base. Considerando o intervalo de confiança, o melhor cenário de GLP1 comparado ao caso-base da SGLT2 apresentaria um ICER de R\$ 817.975 por ano de vida e de R\$ 812.223 por ano de vida ajustado por qualidade.

A estratégia de associação de insulina à metformina apresenta-se sobre dominância estendida em relação às estratégias de metformina em associação com Sulfoniluréia e metformina em associação com SGLT2 (ou seja, tratar uma população com um mix das estratégias de apenas metformina e de associação com SGLT2 apresentaria um mesmo custo e melhor efetividade do que tratar essa população com associação de insulina).

A estratégia de metformina isolada apresenta custos de R\$ 21.180, e uma efetividade de 11,698 anos de vida e 8,602 anos de vida ajustados por qualidade. Quando metformina isoladamente é incluída como comparador independente, a sua associação com Sulfoniluréia também aparece sob dominância estendida; porém, como o custo e efetividade de ambas as estratégias são muito similares, é preciso cautela ao interpretar esses resultados.

**TABELA 25. PRINCIPAIS RESULTADOS NA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA O CENÁRIO 1**

<b>Estratégia</b>	<b>Custos Totais (R\$, c/ desconto)</b>	<b>Anos de Vida (c/ desconto)</b>	<b>QALY (c/ desconto)</b>	<b>ICER Anos de Vida</b>	<b>ICER QALY</b>
Metformina + Sulfoniluréia	21.517	11,707	8,613	-	-
Metformina + Insulina	25.110	11,735	8,640	<i>dominância estendida</i>	
Metformina + SGLT2	33.647	12,295	9,176	20.620 <sup>1</sup> <i>(IC: 12.459 a 69.758)</i>	21.525 <sup>1</sup> <i>(IC: 14.125 a 50.420)</i>
Metformina + GLP-1	68.456	12,083	9,023	<i>dominância forte</i> <i>(IC: dominada a 817.975)</i> <i>(IC: dominada a 812.223)</i>	

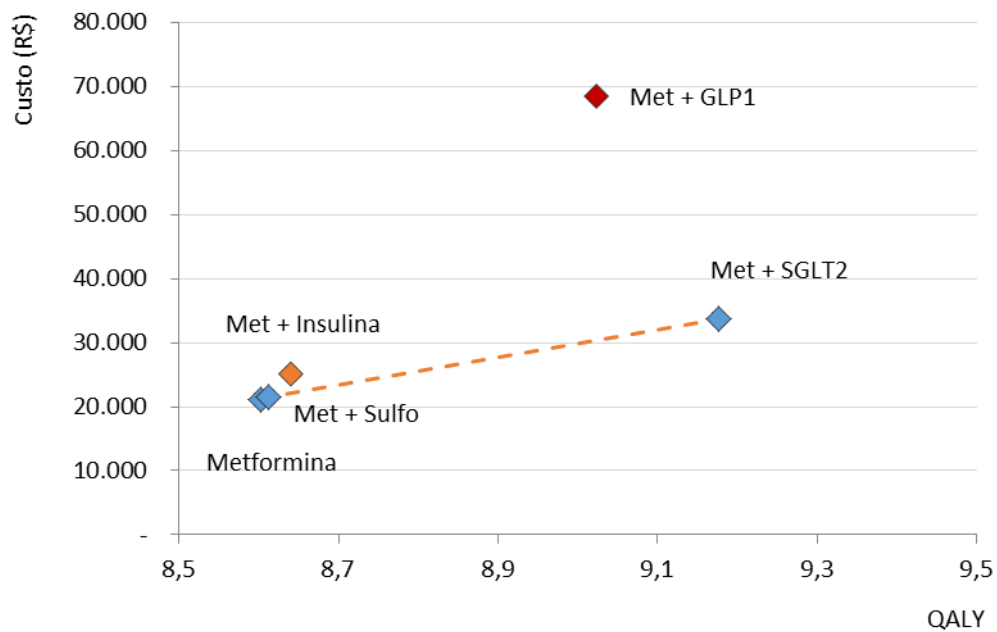
<sup>1</sup> Calculado em relação à Metformina+ Sulfoniluréia. Se calculado em relação à Metformina sem associação, os valores base seriam de R\$ 20.884,19 e R\$ 21.725,38, respectivamente.



**TABELA 26. SOBREVIDA E TAXAS DE EVENTOS DE ACORDO COM ESTRATÉGIA FARMACOLÓGICA PARA CENÁRIO 1**

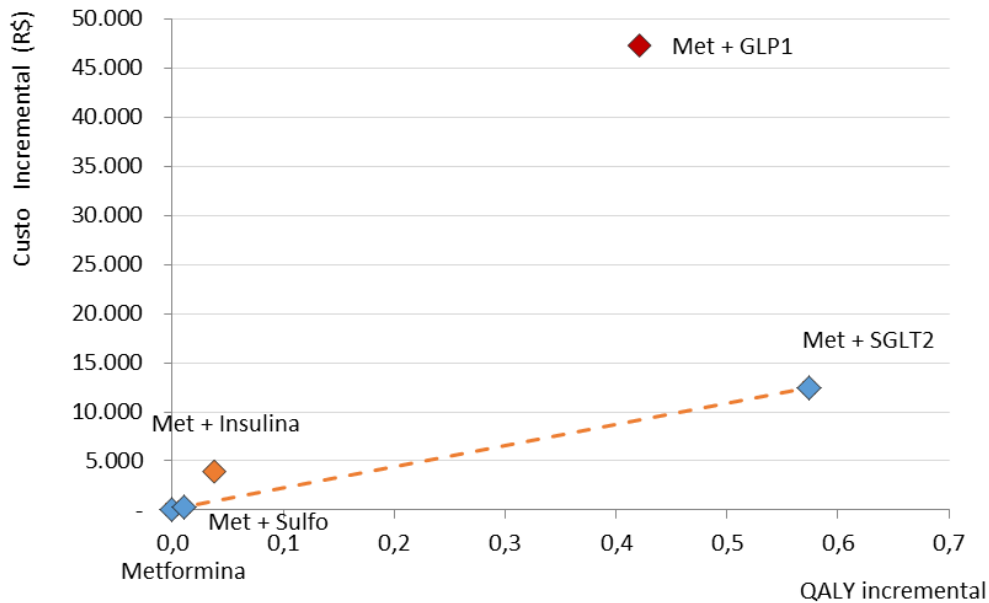
Estratégia	ANOS DE VIDA (SEM DESCONTO)	IAM	AVC	IRC
Metformina	17,755	16,81%	15,29%	2,53%
Metformina + sulfoniluréia	17,774	16,64%	15,13%	2,50%
Metformina + insulina	17,831	16,39%	14,82%	2,45%
Metformina + SGLT2	19,263	16,43%	14,91%	2,61%
Metformina + GLP-1	18,829	16,18%	14,77%	2,64%

**FIGURA 24: PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE, COM CUSTOS TOTAIS E SOBREVIDA AJUSTADA PARA QUALIDADE DE VIDA PARA CADA INTERVENÇÃO**





**FIGURA 25: PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE, COM CUSTOS E SOBREVIDA AJUSTADA PARA QUALIDADE DE VIDA INCREMENTAIS PARA CADA INTERVENÇÃO EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO SEM INTENSIFICAÇÃO**



**TABELA 27. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE CONFORME PREÇOS DO SGLT2 PARA CENÁRIO 1**

Estratégia	Custo Anual Intervenção (R\$)	Custos Totais (R\$, com desconto)	SGLT2 em Relação à Metformina + Sulfonilureia	
			ICER Anos de Vida	ICER QALY
Metformina + Dapaglifozina (caso base)	968.90	33.647	20,620 ( 12.459 a 69.758 )	21,525 ( 14.125 a 50.420 )
Metformina + Empaglifozina	1,107.02	35.368,87	23,546.22 ( 14,232.98 a 79,212.65 )	24,579.67 ( 16,135.58 a 57,254.27 )



### Impacto orçamentário

Considerando o cenário base, o custo identificado para o período de 2019 a 2023 é de R\$ 1.397.269.223. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Dapaglifozina neste cenário seria de R\$ 8.850.080.120 em 5 anos (Tabela 28).

**TABELA 28. EVOLUÇÃO ESPERADA PARA O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DE DAPAGLIFOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO SUS DURANTE O HORIZONTE TEMPORAL DO ESTUDO. ASSUMIDA TAXA DE INCORPORAÇÃO NO PRIMEIRO ANO DE 40% DA POPULAÇÃO-ALVO, PROGREDINDO ATÉ 90% NO QUINTO ANO.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (brasileiros >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥35 anos que estão usando 1ª intensificação)	2.832.744	2.980.081	3.130.180	3.282.830	3.437.762	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>1.133.098</b>	<b>1.490.040</b>	<b>1.878.108</b>	<b>2.462.122</b>	<b>3.093.986</b>	
Custo total cenário atual (metformina + sulfoniliréia ou insulina)	261.745.773	263.735.514	277.019.219	290.528.662	304.240.054	1.397.269.223
Custo total cenário	1.254.905.733	1.575.567.817	1.930.506.477	2.458.182.598	3.028.186.717	10.247.349.343



alternativo (R\$)						
<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>993.159.960</b>	<b>1.311.832.303</b>	<b>1.653.487.257</b>	<b>2.167.653.936</b>	<b>2.723.946.664</b>	<b>8.850.080.120</b>

Realizamos análise de sensibilidade considerando cenários alternativos de preço. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Empaglifozina neste cenário seria de R\$ 10.239.201.850,69 em 5 anos (Tabela 29).

**TABELA 29. EVOLUÇÃO ESPERADA PARA O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DE EMPAGLIFOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 DO SUS DURANTE O HORIZONTE TEMPORAL DO ESTUDO. ASSUMIDA TAXA DE INCORPORAÇÃO NO PRIMEIRO ANO DE 40% DA POPULAÇÃO-ALVO, PROGREDINDO ATÉ 90% NO QUINTO ANO.**

	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>	<b>Total</b>
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (brasileiros >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥35 anos que estão usando 1ª intensificação)	2.832.744	2.980.081	3.130.180	3.282.830	3.437.762	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>1.133.098</b>	<b>1.490.040</b>	<b>1.878.108</b>	<b>2.462.122</b>	<b>3.093.986</b>	
Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia ou insulina)	261.745.773	263.735.514	277.019.219	290.528.662	304.240.053	1.397.269.222



Custo total cenário alternativo (R\$)	1.411.409.174	1.781.372.185	2.189.910.746	2.798.250.949	3.455.528.017	11.636.471.073
<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>1.149.663.400</b>	<b>1.517.636.671</b>	<b>1.912.891.526</b>	<b>2.507.722.287</b>	<b>3.151.287.963</b>	<b>10.239.201.850</b>

Considerando 100% de adoção da Dapaglifozina, teríamos um impacto orçamentário incremental de R\$ 2.482.899.899,47 no 1º ano de adoção e R\$ 13.779.189.253,53 em 5 anos.

A análise de sensibilidade variando o preço do medicamento representante da classe SGLT2 mostra que as conclusões principais da análise não são alteradas, conforme resultados descritos na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

### **7.2.2. Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação**

#### **Análise de custo-efetividade**

As conclusões gerais para o cenário 2 são similares aos descritos para o cenário 1; a estratégia de associação de GLP1 apresenta-se dominada em relação à alternativa de SGLT2 (apresenta piores resultados e maior custo) no caso base, e a a estratégia de associação de insulina à metformina apresenta-se sobre dominância estendida em relação às estratégias de metformina em associação com sulfoniluréia e metformina em associação com SGLT2. Os resultados específicos desse cenário estão descritos nas tabelas e figuras abaixo (Tabela 30, Tabela 31 e Tabela 32; Figura 26 e Figura 27).

**TABELA 30. PRINCIPAIS RESULTADOS NA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA O CENÁRIO 2**

<b>Estratégia</b>	<b>Custos Totais (R\$, c/ desconto)</b>	<b>Anos de Vida (c/ desconto)</b>	<b>QALY (c/ desconto)</b>	<b>ICER Anos de Vida</b>	<b>ICER QALY</b>
Metformina + Sulfoniluréia	38.835	9,234	5,285	-	-





Metformina + Insulina	41.730	9,266	5,311	<i>dominância estendida</i>	
Metformina + SGLT2	49.953	9,838	5,705	18.387 <sup>1</sup> (IC: 12.428 a 47.700)	26.511 <sup>1</sup> (IC: 18.843 a 56.143)
Metformina + GLP-1	77.323	9,635	5,592	<i>dominância forte</i> (IC: dominada a 687.780) (IC: dominada a 826.692)	

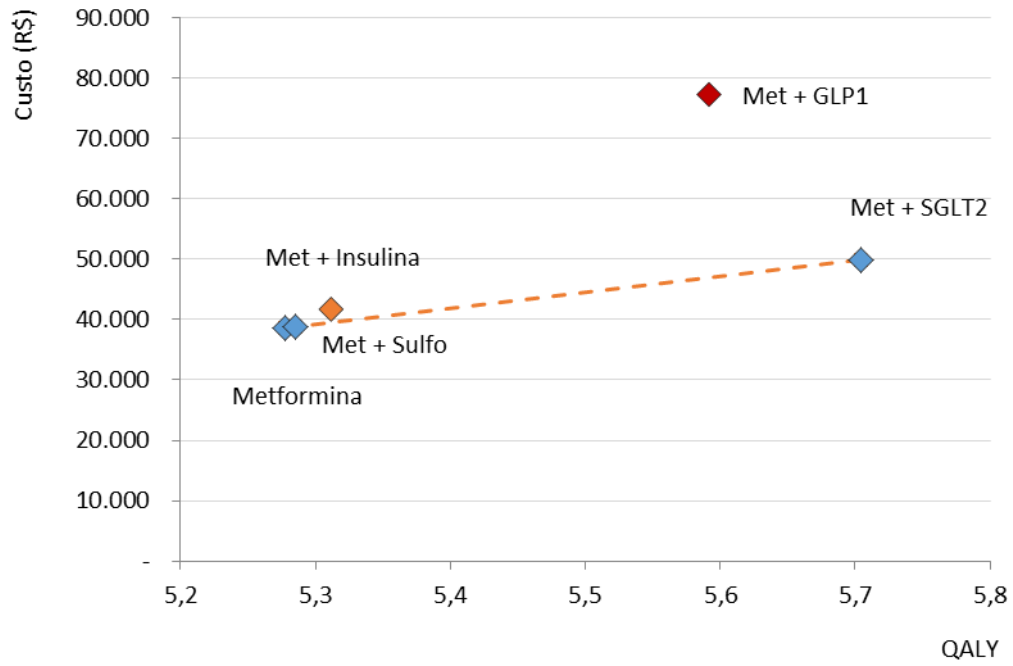
<sup>1</sup> Calculado em relação à Metformina + Sulfoniluréia. Se calculado em relação à Metformina sem associação os valores seriam de R\$ 18.716 e R\$ 26.785, respectivamente.

**TABELA 31. SOBREVIDA E TAXAS DE EVENTOS DE ACORDO COM ESTRATÉGIA FARMACOLÓGICA PARA CENÁRIO 2**

Estratégia	ANOS DE VIDA (SEM DESCONTO)	IAM	AVC	IRC
Metformina	13,05	22,72%	16,23%	1,80%
Metformina + sulfoniluréia	13,05	22,62%	16,18%	1,77%
Metformina + insulina	13,10	22,46%	16,04%	1,73%
Metformina + SGLT2	14,30	22,49%	15,90%	1,85%
Metformina + GLP-1	13,93	22,46%	16,04%	1,72%

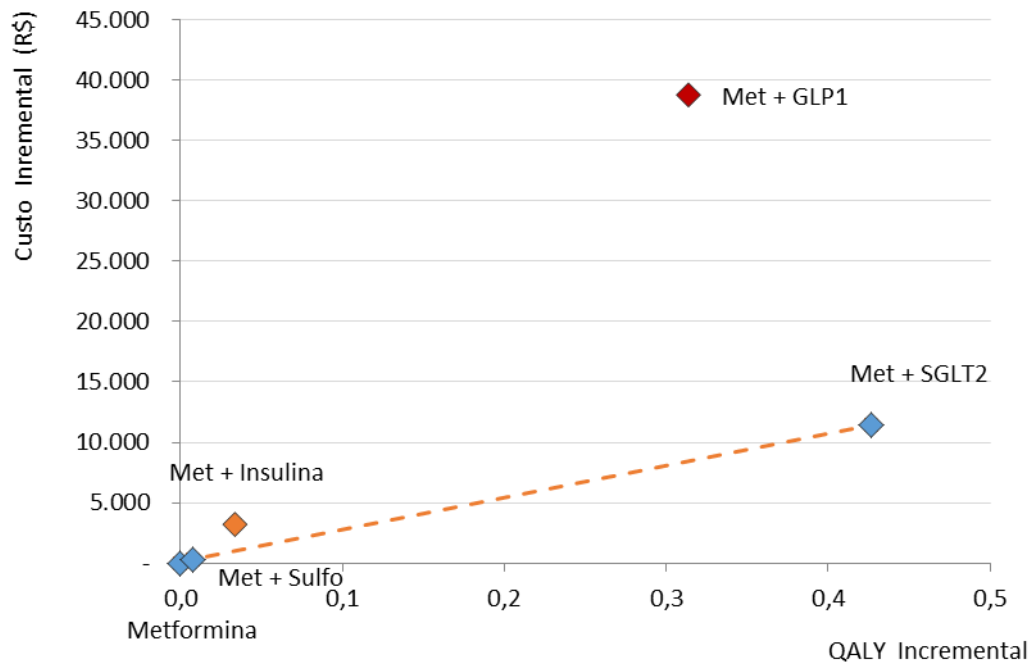


**FIGURA 26: PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE, COM CUSTOS TOTAIS E SOBREVIDA AJUSTADA PARA QUALIDADE DE VIDA PARA CADA INTERVENÇÃO NO CENÁRIO 2**





**FIGURA 27: PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE, COM CUSTOS E SOBREVIDA AJUSTADA PARA QUALIDADE DE VIDA INCREMENTAIS PARA CADA INTERVENÇÃO EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO SEM INTENSIFICAÇÃO NO CENÁRIO 2**



**TABELA 32. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE CONFORME PREÇOS SGLT2, CENÁRIO 2**

Estratégia	Custo Anual Intervenção (R\$)	Custos Totais (R\$, com desconto)	SGLTP em Relação à Met + Sulfo	
			ICER Anos de Vida	ICER QALY
Metformina + Dapaglifozina (caso base)	968,9	49.953	18.387 (12.428 a 47.700)	26.511 (18.843 a 56.143)
Metformina + Empaglifozina	1.107	51.327	20.660 (13.851 a 53.958)	29.788 (21.001 a 63.508)



### Impacto orçamentário

Considerando o cenário base, o custo identificado para o período de 2019 a 2023 é de R\$ 243.003.343. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Dapaglifozina neste cenário seria de R\$ 1.539.144.368 em 5 anos (Tabela 33).

**TABELA 33. EVOLUÇÃO ESPERADA PARA O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DE DAPGLIFOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO DO SUS DURANTE O HORIZONTE TEMPORAL DO ESTUDO – CENÁRIO 2. ASSUMIDA TAXA DE INCORPORAÇÃO NO PRIMEIRO ANO DE 40% DA POPULAÇÃO-ALVO, PROGREDINDO ATÉ 90% NO QUINTO ANO.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (brasileiros >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥35anos e prevenção secundária, que estão usando 1ª intensificação)	492.048	517.640	543.712	570.228	597.139	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>197.060</b>	<b>259.137</b>	<b>326.627</b>	<b>428.195</b>	<b>538.084</b>	
Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia ou insulina)	45.521.004	45.867.045	48.177.255	50.526.723	52.911.313	243.003.343



Custo total cenário alternativo (R\$)	218.244.475	274.011.794	335.740.256	427.510.017	526.641.168	1.782.147.711
<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>172.723.471</b>	<b>228.144.748</b>	<b>287.563.001</b>	<b>376.983.293</b>	<b>473.729.854</b>	<b>1.539.144.368</b>

Realizamos análise de sensibilidade considerando cenários alternativos de preço. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Empaglifozina neste cenário seria de R\$ 1.780.730.756 em 5 anos (Tabela 34).

**TABELA 34. EVOLUÇÃO ESPERADA PARA O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DE EMPAGLIPOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 DO SUS DURANTE O HORIZONTE TEMPORAL DO ESTUDO – CENÁRIO 2. ASSUMIDA TAXA DE INCORPORAÇÃO NO PRIMEIRO ANO DE 40% DA POPULAÇÃO-ALVO, PROGREDINDO ATÉ 90% NO QUINTO ANO.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (brasileiros >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥35anos e prevenção secundária, que estão usando 1ª intensificação)	492.048	517.640	543.712	570.228	597.139	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>197.060</b>	<b>259.137</b>	<b>326.627</b>	<b>428.195</b>	<b>538.084</b>	



Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia ou insulina)	45.521.004	45.867.045	48.177.255	50.526.723	52.911.313	243.003.343
Custo total cenário alternativo (R\$)	245.462.465	309.803.858	380.854.042	486.652.339	600.961.394	2.023.734.099
<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>199.941.461</b>	<b>263.936.812</b>	<b>332.676.787</b>	<b>436.125.615</b>	<b>548.050.080</b>	<b>1.780.730.756</b>

Considerando 100% de adoção da Dapaglifozina, teríamos um impacto orçamentário incremental de R\$ 431.808.678 no 1º de adoção e R\$ 2.396.380.739 em 5 anos.

### **7.2.3. Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular, em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação**

#### **Análise de custo-efetividade**

As conclusões gerais para o cenário 3 são similares às descritas para os cenários anteriores; a estratégia de associação de GLP1 apresenta-se dominada em relação à alternativa de SGLT2 (apresenta piores resultados e maior custo) no caso base, e a a estratégia de associação de insulina à metformina apresenta-se sobre dominância estendida em relação às estratégias de metformina em associação com Sulfoniluréia e metformina em associação com SGLT2. Os resultados específicos desse cenário estão descritos nas tabelas (Tabela 35, TABELA 36 e Tabela 37) e figuras (Figura 28 e Figura 29) abaixo.

**TABELA 35. PRINCIPAIS RESULTADOS NA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA O CENÁRIO 3**

<b>Estratégia</b>	<b>Custos Totais (R\$, c/ desconto)</b>	<b>Anos de Vida (c/ desconto)</b>	<b>QALY (c/ desconto)</b>	<b>ICER Anos de Vida</b>	<b>ICER QALY</b>
Metformina + Sulfoniluréia	22.330	6,706	3,893	-	-
Metformina + Insulina	24.631	6,747	3,922	<i>dominância estendida</i>	



Metformina + SGLT2	30.486	7,211	4,228	16.152 <sup>1</sup> (IC: 11.152 a 37.677)	24.350,06 <sup>1</sup> (IC: 17.325 a 50.563)
Metformina + GLP-1	50.373	7,049	4,136	<i>dominância forte</i> (IC: dominada a 626.008) (IC: dominada a 770.751)	

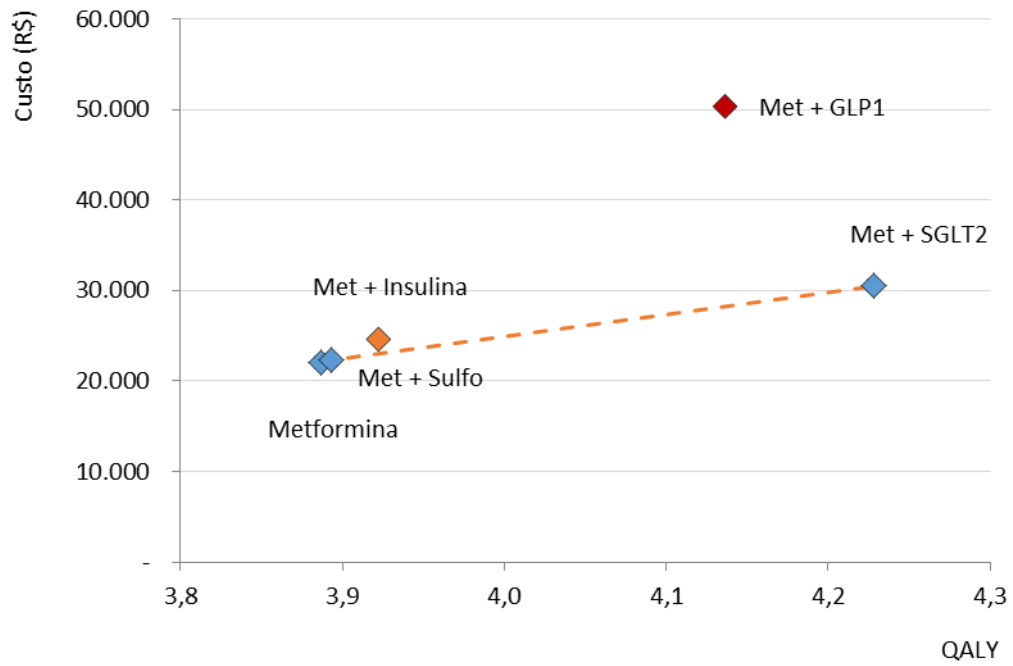
<sup>1</sup> Calculado em relação à Metformina + Sulfoniluréia. Se calculado em relação à Metformina sem associação, os valores seriam de R\$ 16.403 e R\$ 24.559, respectivamente.

**TABELA 36. SOBREVIDA E TAXAS DE EVENTOS DE ACORDO COM ESTRATÉGIA FARMACOLÓGICA PARA CENÁRIO 3**

ESTRATÉGIA	Anos de Vida (sem desconto)	IAM	AVC	IRC
Metformina	8,57	22,72%	16,23%	1,80%
Metformina + Sulfoniluréia	8,58	22,62%	16,18%	1,77%
Metformina + Insulina	8,64	22,46%	16,04%	1,73%
Metformina + SGLT2	9,41	17,74%	16,85%	0,87%
Metformina + GLP1	9,17	17,50%	16,79%	0,87%



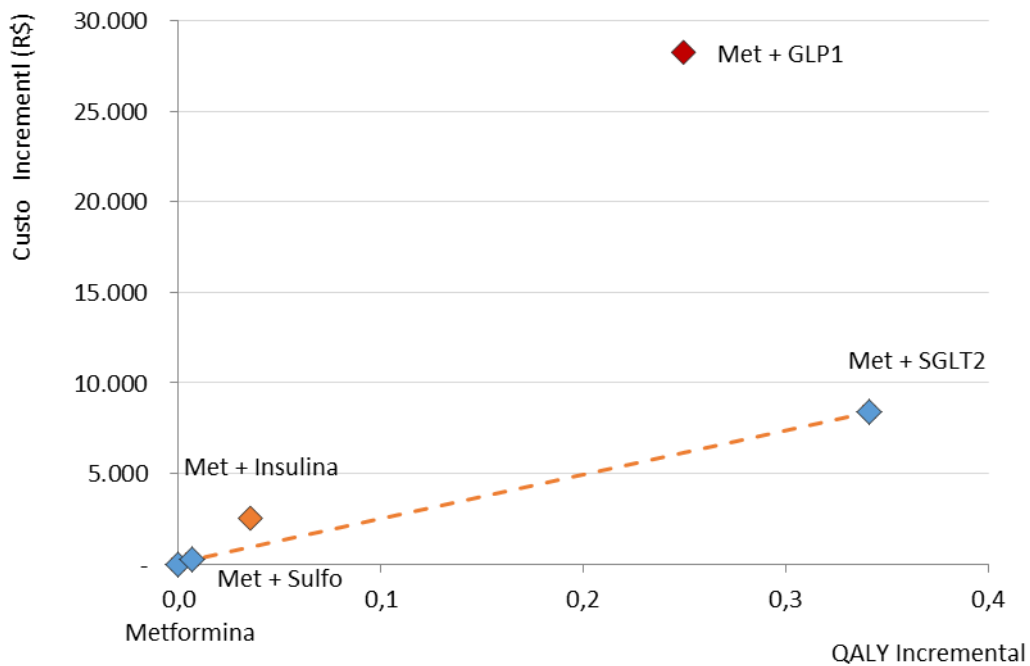
**FIGURA 28: Plano de custo-efetividade, com custos totais e sobrevida ajustada para qualidade de vida para cada intervenção no cenário 3**







**FIGURA 29: Plano de custo-efetividade, com custos e sobrevida ajustada para qualidade de vida incrementais para cada intervenção em relação ao tratamento sem intensificação no cenário 3**



**TABELA 37. Análise de sensibilidade conforme preços de SGLT2, cenário 3**

Estratégia	Custo Anual Intervenção (R\$)	Custos Totais (R\$, com desconto)	SGLT2 em Relação à Met + Sulfo	
			ICER Anos de Vida	ICER QALY
Metformina + Dapaglifozina (caso base)	968	30.486	16.152 ( 11.152 a 37.677 )	24.350 ( 17.325 a 50.563 )
Metformina + Empaglifozina	1.107	31.490	18.141 ( 12.422 a 42.708 )	27.348 ( 19.297 a 57.315 )

**Impacto orçamentário**



Considerando o cenário base, o custo identificado para o período de 2019 a 2023 é de R\$ 116.532.253,18. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Dapaglifozina neste cenário seria de R\$ 738.096.682 em 5 anos (Tabela 38).

**TABELA 38. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de dapaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 3. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (brasileiros >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥65 anos e prevenção secundária, que estão usando 1ª intensificação)	236.251	248.539	261.057	273.788	286.709	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>94.500</b>	<b>124.269</b>	<b>156.634</b>	<b>205.341</b>	<b>258.038</b>	
Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia ou insulina)	21.829.597	21.995.541	23.103.402	24.230.090	25.373.620	116.532.253
Custo total cenário alternativo (R\$)	104.659.138	131.402.355	161.004.240	205.012.428	252.550.772	854.628.935
<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>82.829.540</b>	<b>109.406.814</b>	<b>137.900.837</b>	<b>180.782.338</b>	<b>227.177.151</b>	<b>738.096.682</b>



Realizamos análise de sensibilidade considerando cenários alternativos de preço. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Empaglifozina neste cenário seria de R\$ 853.949.434 em 5 anos (Tabela 39).

**Tabela 39. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de Empaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 na atenção primária do SUS durante o horizonte temporal do estudo cenário 3. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (brasileiros >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥65 anos e prevenção secundária, que estão usando 1ª intensificação)	236.251	248.539	261.057	273.788	286.709	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>94.500</b>	<b>124.269</b>	<b>156.634</b>	<b>205.341</b>	<b>258.038</b>	
Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia ou insulina)	21.829.597	21.995.541	23.103.402	24.230.090	25.373.620	116.532.253
Custo total cenário alternativo	117.711.525	148.566.440	182.638.556	233.374.129	288.191.036	970.481.687



---

(R\$)

---

<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>95.881.927</b>	<b>126.570.898</b>	<b>159.535.153</b>	<b>209.144.038</b>	<b>262.817.416</b>	<b>853.949.434</b>
--------------------------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

---

Considerando 100% de adoção da dapaglifozina, teríamos um impacto orçamentário incremental de R\$ 207.073.851 no 1º de adoção e R\$ 1.149.184.383 em 5 anos.

#### **7.2.4. Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos, em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação**

##### **Análise de custo-efetividade**

Os resultados para o cenário 4 diferem dos resultados do cenário 1 apenas nos custos das intervenções, pois considera-se que a população já está em uso de metformina e sulfoniluréia. O impacto nos índices de custo-efetividade incrementais é baixo.

As conclusões gerais para o cenário 4 são similares às descritas para os cenários anteriores; a estratégia de associação de GLP1 apresenta-se dominada em relação à alternativa de SGLT2 (apresenta piores resultados e maior custo) no caso base, e a a estratégia de associação de insulina à metformina apresenta-se sobre dominância estendida em relação às estratégias de metformina em associação com Sulfoniluréia e metformina em associação com SGLT2. Os resultados específicos desse cenário estão descritos nas tabelas (Tabela 40 e Tabela 41) e figuras (Figura 30 e Figura 31) abaixo.

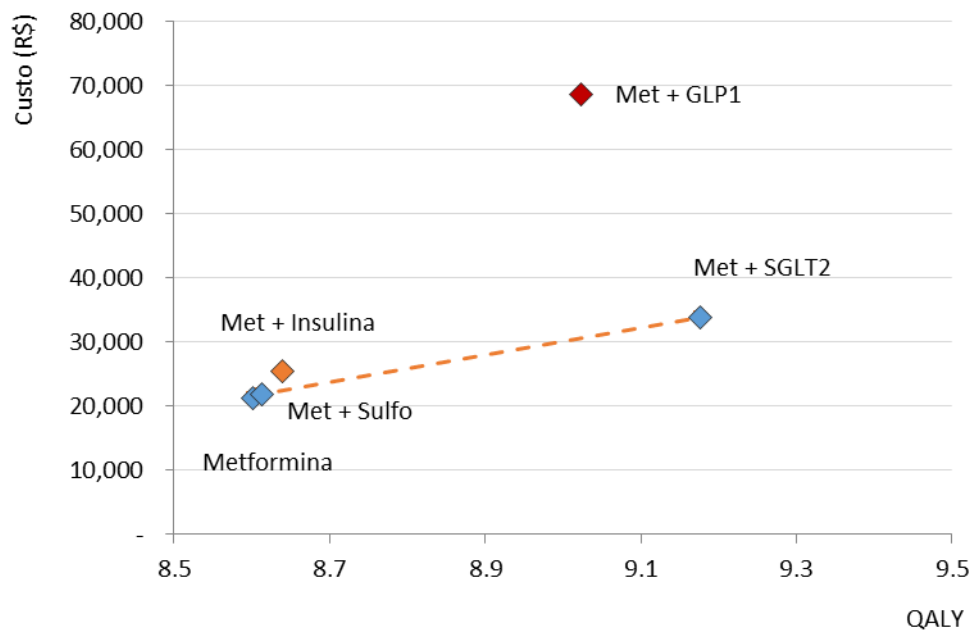
**TABELA 40. Principais resultados na análise de custo-efetividade para o cenário 4**

<b>Estratégia</b>	<b>Custos Totais (R\$, c/ desconto)</b>	<b>Anos de Vida (c/ desconto)</b>	<b>QALY (c/ desconto)</b>	<b>ICER Anos de Vida</b>	<b>ICER QALY</b>
Metformina + Sulfoniluréia + Insulina	25.382	11.735	8.640	-	-
Metformina + Sulfoniluréia + SGLT2	33.926,93	12,295	9,176	20.633 (IC: 12.470 a 69.778)	21.538 (IC: 14.137 a 50.435)



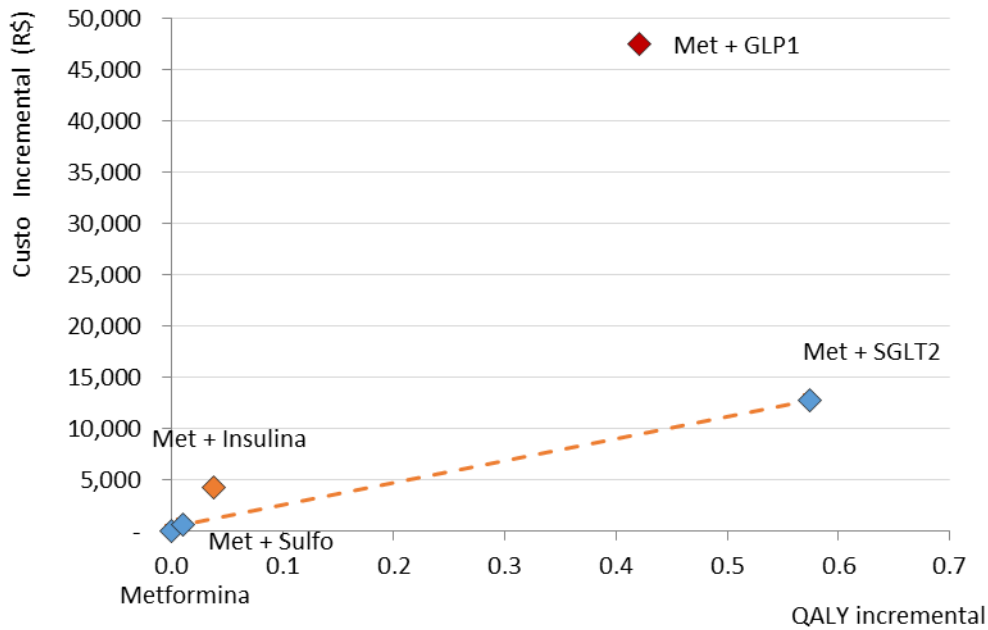
Metformina + Sulfoniluréia + + GLP1	68.733	12,083	9,023	<i>dominância forte</i> (IC: <i>dominada a</i> 817.984)	(IC: <i>dominada a</i> 812.232)
---	--------	--------	-------	--	---------------------------------------

**FIGURA 30. Plano de custo-efetividade, com custos totais e sobrevida ajustada para qualidade de vida para cada intervenção no cenário 4**





**FIGURA 31. PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE, COM CUSTOS E SOBREVIDA AJUSTADA PARA QUALIDADE DE VIDA INCREMENTAIS PARA CADA INTERVENÇÃO EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO SEM INTENSIFICAÇÃO NO CENÁRIO 4**



**TABELA 41. Análise de sensibilidade conforme preços de SGLT2, cenário 4**

Estratégia	Custo Anual Intervenção (R\$)	Custos Totais (R\$, com desconto)	SGLT2 em Relação à Met + Sulfo	
			ICER Anos de Vida	ICER QALY
Metformina + Dapaglifozina (caso base)	997,70	33.926	20.633 ( 12.470 a 69.778 )	21.538 ( 14.137 a 50.435 )
Metformina + Empaglifozina	1.135	35.648	23.559 (15.652 a 78.788)	24.593 (15.652 a 56.947)

**Impacto orçamentário**

Considerando o cenário base, o custo identificado para o período de 2019 a 2023 é de R\$



1.079.117.282. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Dapaglifozina neste cenário seria de R\$ 1.110.650.183 em 5 anos (Tabela 42).

**TABELA 42. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de dapaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do SUS durante o horizonte temporal do estudo – cenário 4. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (Brasil >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥35 anos que estão usando 2ª intensificação)	495.751	521.536	547.804	574.519	601.633	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>198.300</b>	<b>198.300</b>	<b>260.768</b>	<b>328.682</b>	<b>430.889</b>	
Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia + insulina)	215.007.073	200.697.353	210.805.981	221.086.392	231.520.482	1.079.117.282
Custo total cenário alternativo (R\$)	332.222.381	366.566.412	419.874.150	495.166.181	575.938.340	2.189.767.465
<b>Custo incremental</b>	<b>117.215.308</b>	<b>165.869.059</b>	<b>209.068.168</b>	<b>274.079.788</b>	<b>344.417.858</b>	<b>1.110.650.183</b>



---

total (R\$)

---

Realizamos análise de sensibilidade considerando cenários alternativos de preço. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Empaglifozina neste cenário seria de R\$ 1.353.756.531 em 5 anos (Tabela 43).

**TABELA 43. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de empaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 4. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (Brasil >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥35 anos que estão usando 2ª intensificação)	495.751	521.536	547.804	574.519	601.633	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>198.300</b>	<b>260.768</b>	<b>328.682</b>	<b>430.889</b>	<b>541.470</b>	
Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia + insulina)	215.007.073	200.697.353	210.805.981	221.086.392	231.520.482	1.079.117.282





Custo total cenário alternativo (R\$)	359.611.615	402.583.665	465.271.773	554.680.601	650.726.158	2.432.873.814
<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>144.604.542</b>	<b>201.886.312</b>	<b>254.465.791</b>	<b>333.594.209</b>	<b>419.205.676</b>	<b>1.353.756.531</b>

Considerando 100% de adoção Dapaglifozina, teríamos um impacto orçamentário incremental de R\$ 293.038.271 no 1º de adoção e R\$ 1.721.349.564 em 5 anos.

### **7.2.5. Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação**

#### **Análise de custo-efetividade**

Os resultados para o cenário 5 diferem dos resultados do cenário 2 apenas nos custos das intervenções, pois considera-se que a população já está em uso de Sulfoniluréia. O impacto nos índices de custo-efetividade incrementais é baixo.

As conclusões gerais para o cenário 5 são similares às descritas para os cenários anteriores; a estratégia de associação de GLP1 apresenta-se dominada em relação à alternativa de SGLT2 (apresenta piores resultados e maior custo) no caso base, e a a estratégia de associação de insulina à metformina apresenta-se sobre dominância estendida em relação às estratégias de metformina em associação com Sulfoniluréia e metformina em associação com SGLT2. Os resultados específicos desse cenário estão descritos nas tabelas (Tabela 44 e TABELA 45) e figuras (Figura 32 e Figura 33) abaixo.

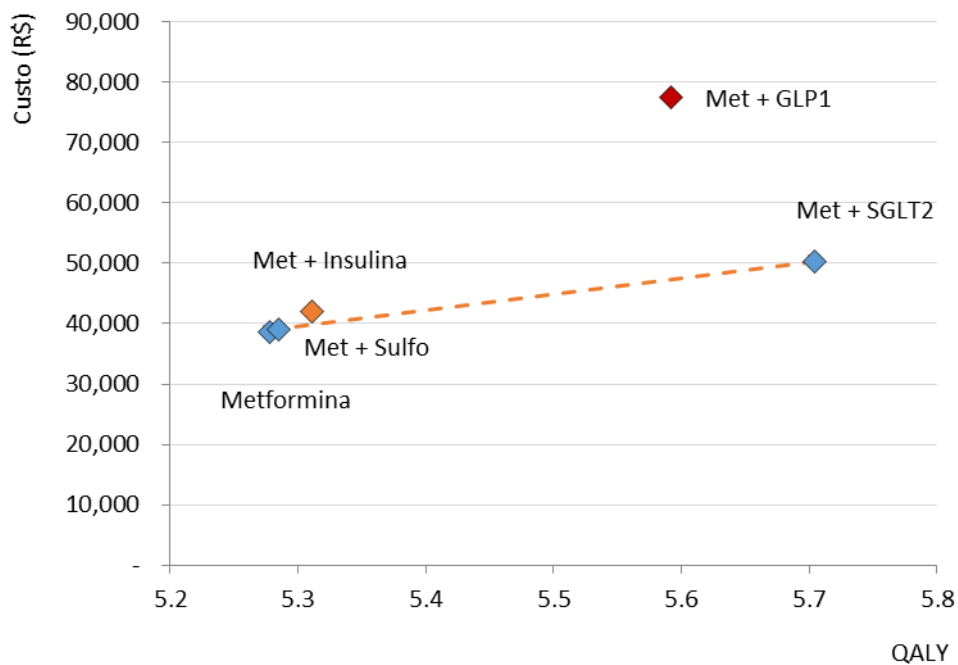
**TABELA 44. Principais resultados na análise de custo-efetividade para o cenário 5**

<b>Estratégia</b>	<b>Custos Totais (R\$, c/ desconto)</b>	<b>Anos de Vida (c/ desconto)</b>	<b>QALY (c/ desconto)</b>	<b>ICER Anos de Vida</b>	<b>ICER QALY</b>
Metformina + Sulfoniluréia + Insulina	41.967	9.266	5.311	-	-
	50.200	10.239	5.948	18.406	26.537,94



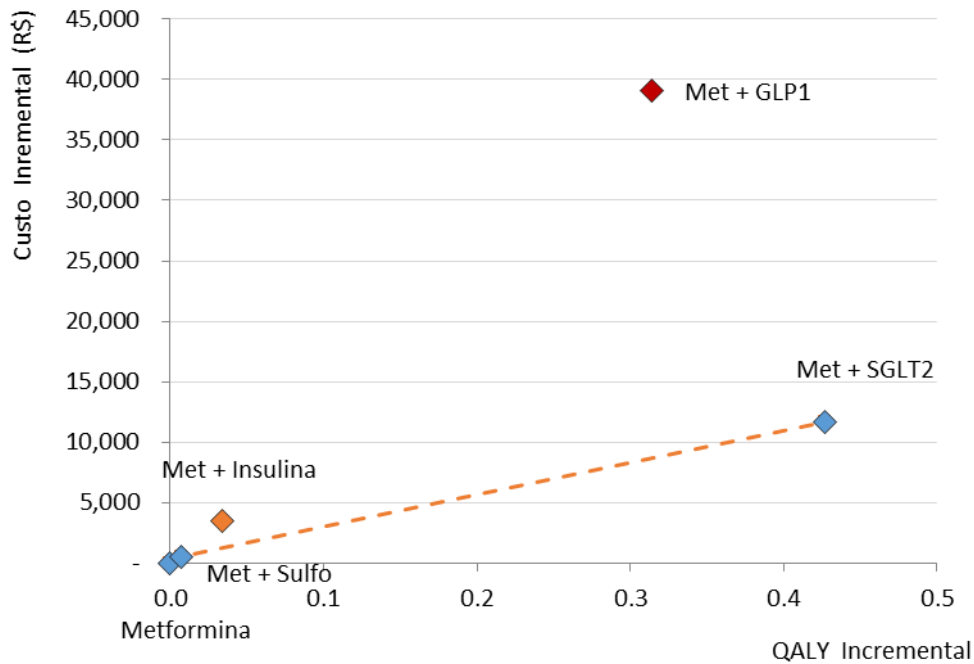
Metformina + Sulfoniluréia + SGLT2				(IC: 12.446 a 47.725)	(IC: 18.69 a 56.172)
Metformina + Sulfoniluréia + GLP-1	77.568,22	9.635	5.592	<i>dominância forte</i>	
				(IC: dominada a 687.795)	(IC: dominada a 826.710)

**FIGURA 32: Plano de custo-efetividade, com custos totais e sobrevida ajustada para qualidade de vida para cada intervenção no cenário 5**





**FIGURA 33: Plano de custo-efetividade, com custos e sobrevida ajustada para qualidade de vida incrementais para cada intervenção em relação ao tratamento sem intensificação no cenário 5**



**TABELA 45. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE CONFORME PREÇOS DO SGLT2, CENÁRIO 5**

Estratégia	Custo Anual Intervenção (R\$)	Custos Totais (R\$, com desconto)	SGLT2 em Relação à Met + Sulfo	
			ICER Anos de Vida	ICER QALY
Metformina + Dapaglifozina (caso base)	997.70	50.200	18.406 (12.446 a 47.725)	26.537 (18.690 a 56.172)
Metformina + Empaglifozina	1.135	51.574	20.679 (12.434 a 59.318)	29.815 (18.852 a 69.816)



## Impacto orçamentário

Considerando o cenário base, o custo identificado para o período de 2019 a 2023 é de R\$ 187.672.570. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Dapaglifozina neste cenário seria de R\$ 193.156.553 em 5 anos (Tabela 46).

**TABELA 46. EVOLUÇÃO ESPERADA PARA O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DE DAPAGLIFOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 DO SUS DURANTE O HORIZONTE TEMPORAL DO ESTUDO – CENÁRIO 5. ASSUMIDA TAXA DE INCORPORAÇÃO NO PRIMEIRO ANO DE 40% DA POPULAÇÃO-ALVO, PROGREDINDO ATÉ 90% NO QUINTO ANO.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (Brasil >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥35anos e prevenção secundária, que estão usando 2ª intensificação)	86.218	90.702	95.270	99.916	104.632	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>34.487</b>	<b>45.351</b>	<b>57.162</b>	<b>74.937</b>	<b>94.169</b>	
Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia + insulina)	37.392.534	34.903.887	36.661.909	38.449.807	40.264.431	187.672.570
Custo total cenário alternativo (R\$)	57.777.805	63.750.680	73.021.591	86.115.857	100.163.189	380.829.124



<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>20.385.271</b>	<b>28.846.793</b>	<b>36.359.681</b>	<b>47.666.050</b>	<b>59.898.757</b>	<b>193.156.553</b>
--------------------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------------------

Realizamos análise de sensibilidade considerando cenários alternativos de preço. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Empaglifozina neste cenário seria de R\$ 235.435.918,55 em 5 anos (Tabela 47)

**TABELA 47. EVOLUÇÃO ESPERADA PARA O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DE EMPAGLIFOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 DO SUS DURANTE O HORIZONTE TEMPORAL DO ESTUDO – CENÁRIO 5. ASSUMIDA TAXA DE INCORPORAÇÃO NO PRIMEIRO ANO DE 40% DA POPULAÇÃO-ALVO, PROGREDINDO ATÉ 90% NO QUINTO ANO.**

	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>	<b>Total</b>
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (Brasil >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥35anos e prevenção secundária, que estão usando 2ª intensificação)	86.218	90.702	95.270	99.916	104.632	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>34.487</b>	<b>45.351</b>	<b>57.162</b>	<b>74.937</b>	<b>94.169</b>	



Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia + insulina)	37.392.534	34.903.887	36.661.909	38.449.807	40.264.431	187.672.570
Custo total cenário alternativo (R\$)	62.541.150	70.014.550	80.916.830	96.466.191	113.169.766	423.108.489
<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>25.148.616</b>	<b>35.110.663</b>	<b>44.254.920</b>	<b>58.016.384</b>	<b>72.905.334</b>	<b>235.435.918</b>

Considerando 100% de adoção da Dapaglifozina, teríamos um impacto orçamentário incremental de R\$ 50.963.177 no 1º de adoção e R\$ 299.365.141 em 5 anos.

#### **7.2.6. Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular, em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação**

##### **Análise de custo-efetividade**

Os resultados para o cenário 6 diferem dos resultados do cenário 3 apenas nos custos das intervenções, pois considera-se que a população já está em uso de Sulfoniluréia. O impacto nos índices de custo-efetividade incrementais é baixo.

As conclusões gerais para o cenário 6 são similares às descritas para os cenários anteriores; a estratégia de associação de GLP1 apresenta-se dominada em relação à alternativa de SGLT2 (apresenta piores resultados e maior custo) no caso base, e a a estratégia de associação de insulina à metformina apresenta-se sobre dominância estendida em relação às estratégias de metformina em associação com Sulfoniluréia e metformina em associação com SGLT2. Os resultados específicos desse cenário estão descritos nas tabelas (Tabela 48 e Tabela 49) e figuras (

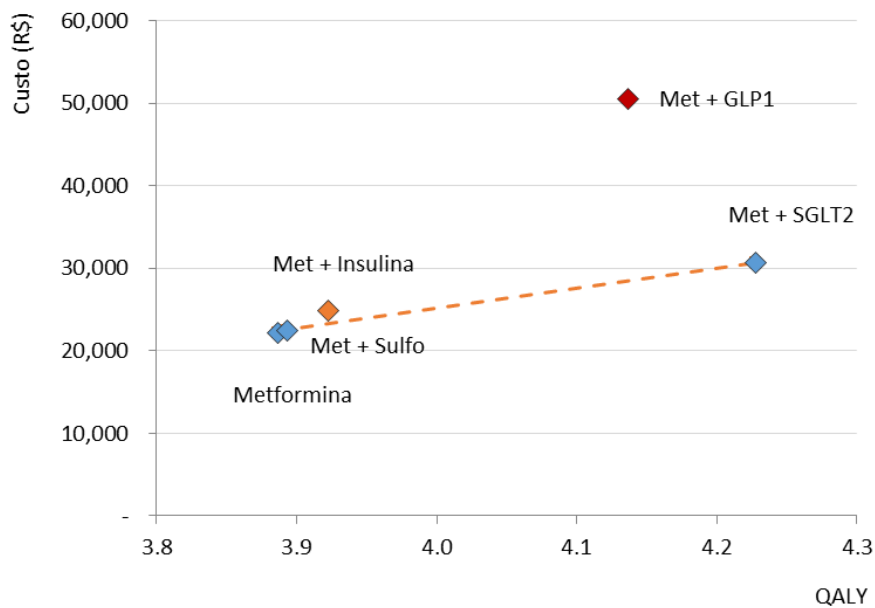
Figura 34 e Figura 35) abaixo.



**TABELA 48. Principais resultados na análise de custo-efetividade para o cenário 6**

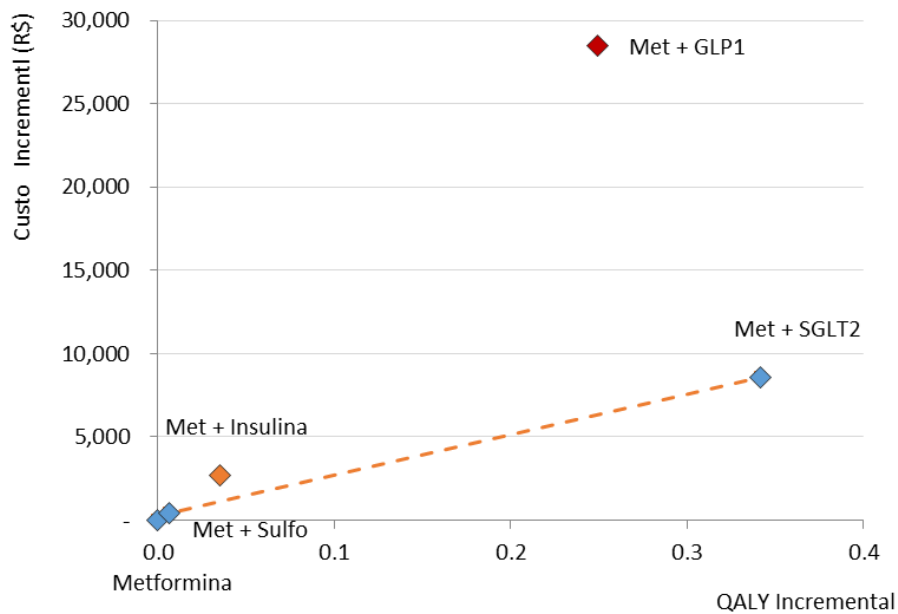
Estratégia	Custos Totais (R\$, c/ desconto)	Anos de Vida (c/ desconto)	QALY (c/ desconto)	ICER Anos de Vida	ICER QALY
Metformina + Sulfoniluréia + Insulina	24.814	6,747	3,922	-	-
Metformina + Sulfoniluréia + SGLT2	30.680	7,211	4,228	16.175 (IC: 11.175 a 37.704)	24.385 (IC: 17.360 a 50.601)
Metformina + Sulfoniluréia + GLP1	50.564	7,049	4,136	<i>dominância forte</i> (IC: dominada a 626.029) (IC: dominada a 770.776)	

**FIGURA 34: Sobrevida e taxas de eventos de acordo com estratégia farmacológica para o cenário 6**





**FIGURA 35: Plano de custo-efetividade, com custos e sobrevida ajustada para qualidade de vida incrementais para cada intervenção em relação ao tratamento sem intensificação para o cenário 6 (incrementais)**



**TABELA 49. Análise de sensibilidade conforme preços SGLT2, cenário 6**

Estratégia	Custo Anual Intervenção (R\$)	Custos Totais (R\$, com desconto)	SGLT2 em Relação à Met + Sulfo	
			ICER Anos de Vida	ICER QALY
Metformina + Dapaglifozina (caso base)	997.70	30,680	16.175 (11.175 a 37.704)	24.385 (17.360 a 50.601)
Metformina + Empaglifozina	1.135	31.684	18,164 (11,092 a 48,043)	27,384 (17,232 a 64,475)

### Impacto orçamentário

Considerando o cenário base, o custo identificado para o período de 2019 a 2023 é de





R\$ 89.998.381. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Empaglifozina neste cenário seria de R\$ 92.628.225 em 5 anos (Tabela 50).

**TABELA 50. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de dapaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 6. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (Brasil >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥65 anos e prevenção secundária, que estão usando 2ª intensificação)	41.346	43.496	45.687	47.915	50.176	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>16.538</b>	<b>21.748</b>	<b>27.412</b>	<b>35.936</b>	<b>45.159</b>	
Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia + insulina)	17.931.589	16.738.159	17.581.218	18.438.605	19.308.808	89.998.381
Custo total cenário alternativo (R\$)	27.707.346	30.571.638	35.017.504	41.296.859	48.033.257	182.626.606
<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>9.775.756</b>	<b>13.833.479</b>	<b>17.436.285</b>	<b>22.858.254</b>	<b>28.724.449</b>	<b>92.628.225</b>



Realizamos análise de sensibilidade considerando cenários alternativos de preço. A partir das premissas adotadas, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da Empaglifozina neste cenário seria de R\$ 112.903.294 em 5 anos (Tabela 51).

**TABELA 51. Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de empaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 do sus durante o horizonte temporal do estudo – cenário 6. Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo, progredindo até 90% no quinto ano.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Adoção nova tecnologia	40%	50%	60%	75%	90%	
População alvo (Brasil >35 anos)	98.134.446	100.354.181	102.543.755	104.698.803	106.813.643	
Diabéticos adultos (35-75 anos)	8.194.226	8.620.424	9.054.614	9.496.181	9.944.350	
População alvo (diabéticos ≥65 anos e prevenção secundária, que estão usando 2ª intensificação)	41.346	43.496	45.687	47.915	50.176	
<b>População em uso da tecnologia (de acordo com curva de adoção)</b>	<b>16.538</b>	<b>21.748</b>	<b>27.412</b>	<b>35.936</b>	<b>45.159</b>	
Custo total cenário atual (metformina + sulfonilureia + insulina)	17.931.589	16.738.159	17.581.218	18.438.605	19.308.808	89.998.381
Custo total cenário alternativo (R\$)	29.991.608	33.575.477	38.803.665	46.260.362	54.270.561	202.901.676
<b>Custo incremental total (R\$)</b>	<b>12.060.018</b>	<b>16.837.318</b>	<b>21.222.447</b>	<b>27.821.757</b>	<b>34.961.753</b>	<b>112.903.294</b>

Considerando 100% de adoção da nova tecnologia, teríamos um impacto orçamentário incremental de R\$ 24.439.391 no 1º ano de adoção e R\$ 143.560.553 em 5 anos.



Na Tabela 52 encontramos sumário dos resultados de impacto orçamentário da Dapaglifoquina no horizonte temporal de 5 anos.

**TABELA 52. Sumário dos resultados de impacto orçamentário da dapaglifoquina no horizonte temporal de 5 anos**

Cenários de incorporação	1º ano de adoção	Total de 5 anos
Cenário 1	R\$ 993.159.959	R\$ 8.850.080.120
Cenário 2	R\$ 172.723.471	R\$ 1.539.144.368
Cenário 3	R\$ 82.829.540	R\$ 738.096.682
Cenário 4	R\$ 117.215.308	R\$ 1.110.650.183
Cenário 5	R\$ 20.385.271	R\$ 193.156.553
Cenário 6	R\$ 9.775.756	R\$ 92.628.225

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** demonstra as análises de impacto orçamentário da incorporação da nova tecnologia para cenário analisado, conforme variação de custo do medicamento. Considerando cenário alternativo, a incorporação de nova tecnologia promoveria economia para o SUS caso possua valor igual ou inferior a R\$ 301,00, quando considerado o cenário de 2ª intensificação.

#### **Pontos fortes e limitações do modelo econômico e de impacto orçamentário**

- Como pontos fortes, destaca-se que as análises apresentadas baseiam-se em modelo já descrito e validado previamente, e já utilizado em análises de custo-efetividade para contextos similares aos do presente estudo. Apesar da utilização de modelo internacional, os inputs de utilidades, custos e de prevalências de comorbidades utilizados no modelo representam dados do Brasil, obtidos através de revisão de literatura e de bases de dados nacionais.
- Os resultados gerais de incidência de eventos e de sobrevida das coortes são consistentes com o descrito na literatura para essas populações e patologia. Os



resultados comparativos entre as alternativas apresentam coerência e consistência para as diversas análises realizadas, e são compatíveis com o esperado pela revisão de literatura previamente conduzida.

- Como principal limitação das análises de custo-efetividade deve constar que as equações de risco que determinam os desfechos em saúde do modelo (e consequentemente os resultados das diferentes intervenções consideradas) são baseadas puramente nos estudos UKPDS, e não são passíveis de edição. Para contemplar diferenças de efetividade das intervenções não mediadas pelos fatores considerados nas equações (ou seja, os efeitos diretos de uma classe de fármacos sobre mortalidade e incidência de eventos) foi necessário realizar ajustes *à posteriori* nas coortes utilizando fármacos das classes SGLT-2 e GLP1.
- Como pontos fortes da análise de impacto orçamentário destacamos que desenvolvimento desta seguiu as Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde. Ainda, foram utilizados amplas fontes de dados nacionais para estimativa de população e parâmetros da doença como PNS 2013, ELSA Brasil e VIGITEL.
- Os valores de custo dos medicamentos utilizados são provenientes de base de dados propostas pelo manual do Ministério da Saúde. Acredita-se que estes custos tendem a diminuir com o tempo.
- Não foram considerados para este modelo custos/economias com eventos tratamento de eventos em saúde, estando essa parte modelada apenas na avaliação econômica apresentada acima.
- Não foi possível estimar a curva de adoção adequada para esta tecnologia. Sendo assim, realizamos análise de sensibilidade conservadora, avaliando o cenário de 100% de incorporação já no primeiro ano.
- As limitações do modelo de impacto orçamentário são decorrentes, ainda, das estimativas da população alvo, onde foi necessário lançar mão de dados da literatura de estudos de coorte nacionais. Estes estudos apresentam limitações inerentes de outros estudos com mesmo delineamento como relatos individuais dos participantes e populações específicas, como no caso do ELSA Brasil, que incluiu amostra composta somente por funcionários públicos.



## 4. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

- **National Institute for Health and Care Excellence - NICE**

Avaliação do NICE recomendou o uso do empagliflozina (março de 2018), dapagliflozina (novembro de 2016) e canagliflozina (junho de 2014) para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Em terapia dupla foi recomendado o uso de empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina em combinação com metformina em caso de contraindicação ou intolerância a uma sulfonilureia ou pessoas com risco aumentado para hipoglicemia ou suas consequências. Em terapia tripla, foi recomendada como opção a combinação com metformina + sulfonilureia ou metformina + tiazolidinediona para empagliflozina e canagliflozina, e para dapagliflozina apenas a opção da combinação com metformina + sulfonilureia. Além disso, empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina podem ser utilizadas em combinação com insulina com ou sem outros anti-diabéticos<sup>[13, 52, 53]</sup>.

Em 2016, esta mesma agência recomendou o uso de empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina em monoterapia em adultos com contraindicação ou intolerância à metformina e quando dieta e exercícios isolados não fornecerem um controle glicêmico adequado, somente se: um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) seria outra opção terapêutica, e sulfonilureia ou pioglitazona não forem tratamentos recomendados<sup>[54]</sup>.

- **Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH**

Em 2015, a CADTH recomendou o uso de empagliflozina em terapia tripla, associado à metformina e sulfonilureia, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e controle glicêmico inadequado e para os quais a insulina é contraindicada<sup>[55]</sup>.

Já em 2016, foi recomendado seu uso em associação à metformina<sup>[48]</sup> e em pacientes com doença cardiovascular estabelecida com controle glicêmico inadequado<sup>[49]</sup>. Em 2018, a CADTH não recomendou o uso de dapagliflozina em terapia tripla, associado à metformina e sulfonilureia, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2<sup>[50]</sup>. Já para canagliflozina, no ano de 2014 a CADTH recomenda o seu uso no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, se os seguintes critérios clínicos e condição forem atendidos: a combinação com metformina + sulfonilureia para pacientes com um controle glicêmico inadequado e quando



a insulina não for uma opção. Além disso, o custo da canagliflozina não deve exceder o custo do inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)<sup>[51]</sup>.

- **Australian Government Department of Health – PBS**

Na Austrália, a empagliflozina está disponível desde 2015, com indicação para pacientes com controle inadequado de hemoglobina glicada, sendo usada em combinação com metformina, insulina ou sulfonilureia<sup>[52]</sup>. O medicamento dapagliflozina foi registrada em 2016 e está indicado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com controle inadequado de hemoglobina glicada, em combinação com metformina e inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)<sup>[53]</sup>. Já canagliflozina foi registrada em 2013 e indicada quando a dieta e o exercício isolados não fornecem controle glicêmico adequado em pacientes para os quais o uso de metformina é considerado inadequado devido a intolerância ou contra-indicações e, combinada com outras terapêuticas com agentes anti-hiperglicêmicas, incluindo insulina, quando estes, juntamente com dieta e exercício, não fornecem controle glicêmico adequado<sup>[54]</sup>.

- **Scottish Medicines Consortium – SMC**

A agência SMC recomenda o uso de empagliflozina para tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 nos seguintes critérios clínicos: terapia dupla em combinação com metformina, quando uma sulfonilureia é inapropriada; terapia tripla em combinação com metformina e tratamento padrão e complemento à terapêutica com insulina em combinação com insulina e tratamento padrão. Empagliflozina também é indicada como monoterapia em pacientes que não toleram metformina<sup>[55]</sup>.

Dapagliflozina foi recomendada em terapia dupla em combinação com metformina, quando a metformina associada a dieta e exercício promovem um controle glicêmico inadequado. Em terapia tripla, foi recomendada como opção a combinação com metformina + sulfonilureia, como alternativa inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). E em combinação com insulina, quando a insulina associada a dieta e exercício promovem um controle glicêmico inadequado. A agência SMC não recomenda o uso de canagliflozina como monoterapia<sup>[56]</sup>.



Já canagliflozina foi recomendada em terapia dupla em combinação com metformina, em terapia tripla em combinação com metformina e tratamento padrão e complemento à terapêutica com insulina em combinação com insulina e tratamento padrão. A agência SMC não recomenda o uso de canagliflozina como monoterapia<sup>[57]</sup>.

## **5. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO**

Realizou-se busca estruturada na base de dados ClinicalTrials.gov com o objetivo de buscar potenciais tratamentos para o diabetes mellitus tipo 2. Foram considerados nesta busca somente ensaios clínicos randomizados na fase 3 e fase 4 testando medicamentos da classe SGLT2. Há cinco medicamentos no horizonte tecnológico: ertugliflozina e bexagliflozina (inibidor de SGLT2), sotagliflozina (inibidor de SGLT1 e SGLT2), Epeglenatida e Tirzepatida (análogos de GLP1). Destes, apenas a ertugliflozina possui registro na EMA e FDA. Nenhum desses medicamentos possui registro na ANVISA.

## **6. IMPLEMENTAÇÃO**

Caso o medicamento Empagliflozina e Dapagliflozina para tratamento de diabetes mellitus tipo 2 seja incorporado ao SUS, este será disponibilizado pelo Componente Especializado/ Básico/ Estratégico da Assistência Farmacêutica e as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com diabetes mellitus tipo 2 terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. O fluxo de atendimento destes pacientes deverá ser definido através de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, em desenvolvimento pelo grupo demandante deste protocolo, com o intuito de incluir a empagliflozina e dapagliflozina no arsenal terapêutico já disponível no SUS.



## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 é de fundamental importância na prevenção ou redução das complicações micro e macrovasculares. Independente do tipo de tratamento que este paciente receba, ocorre piora progressiva da função da célula beta pancreática, sendo difícil o manejo da glicemia a longo prazo. Atualmente, o SUS fornece à população as insulinas humana NPH e humana regular, além dos medicamentos metformina, glibenclamida, e glicazida. Disponíveis no mercado também se encontram outras classes de medicamentos hipoglicemiantes, entre elas o SGLT2. Essa classe de medicamentos, além de apresentar ação hipoglicemiante, promove redução de eventos cardiovasculares por mecanismos independentes da redução de glicemia.

As evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança dos medicamentos hipoglicemiantes da classe SGLT2, empaglifozina e dapaglifozina, foram baseadas em estudo de meta-análise em rede, incluindo 236 artigos, sendo que em 51 foram avaliados medicamentos da classe SGLT2. Foram observados benefícios com o uso destes medicamentos para os desfechos MACE (RR 0,49, IC 95% 0,28 a 0,83) e hipoglicemia grave (RR 0,23, IC 95% 0,14 a 0,37) em comparação a sulfonilureias. Estudos avaliando diretamente o efeito destas drogas mostraram que empagliflozina foi superior a tratamento padrão para os desfechos mortalidade (HR 0,68, IC 95% 0,57 a 0,82), MACE (HR 0,86, IC 95% 0,74 a 0,99), morte por doença cardiovascular (HR 0,62, IC 95% 0,49 a 0,77), hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,65, IC 95% 0,50 a 0,85) e doença renal (HR 0,54, IC 95% 0,40 a 0,75); e dapagliflozina foi superior a tratamento padrão para os desfechos hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,73, IC 95% 0,61 a 0,88) e doença renal (HR 0,53, IC 95% 0,43 a 0,66).

Destaca-se que a população que apresentou maior benefício foi a de pacientes com 65 anos ou mais e alto risco cardiovascular. A evidência é limitada para pessoas sem alto risco cardiovascular, visto que os maiores estudos avaliados incluíram pacientes com alto risco ou doença cardiovascular prévia.

A evidência disponível aponta que não há diferença entre dapagliflozina e empagliflozina. Apesar do estudo EMPA-REG, que avaliou empagliflozina, ter observado uma redução significativa em mortalidade e no DECLARE não, é importante considerar que o estudo EMPA-REG incluiu uma população selecionada, com maior risco, o que pode estar relacionado





a maior efeito. No entendimento do grupo de especialistas consultado, considerando que há semelhança na eficácia clínica e segurança dos representantes da classe (com exceção de canagliflozina, que pode estar associado a maiores riscos de amputação), poderia ser incorporado ambos ou o de menor custo. Cabe ressaltar, entretanto, que uma vez iniciado a terapia com um agente, não há evidências que suporte sua substituição por outro medicamento da classe.

É importante que os pacientes estejam utilizando doses otimizadas de hipoglicemiantes antes da intensificação. A necessidade de intensificação é determinada pelo perfil glicêmico, em especial com os níveis de hemoglobina glicada, geralmente sendo indicado quando esta se encontra em níveis superiores a 7%. Questões sobre uso e alvos terapêuticos serão definidos em PCDT.

No que diz respeito a análise de impacto orçamentário estima-se um gasto variável, a depender do cenário escolhido. O impacto orçamentário utilizou parâmetros conservadores, uma vez que não se espera substituição rápida de medicamentos vigentes em uso e nem uso pleno da tecnologia (100%). É esperado que pacientes em tratamento otimizado com outros hipoglicemiantes, apresentando controle do nível glicêmico sem a incidência de efeitos adversos graves, continuem com os mesmos medicamentos; nesses casos o uso de SGLT2 somente seria necessário em caso de progressão da doença.

No horizonte tecnológico considerado nesta análise foram identificadas 5 novos medicamentos da classe SGLT2, mas atualmente nenhum possui registro ativo na ANVISA.

Sobre a avaliação por agências internacionais, as agências NICE (Inglaterra), CADH (Canadá), PBAC (Austrália) e SMC (Escócia) recomendam a utilização de medicamentos da classe SGLT2 como terapia de intensificação e/ou monoterapia.

## **8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 84ª reunião ordinária, no dia 04 de dezembro de 2019, O plenário, na reunião da CONITEC do dia 04 de dezembro de 2019, recomendou a incorporação de um medicamento da classe SGLT2 (empaglifozina e dapaglifozina) no SUS para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular



estabelecida (infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%) que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia. No entendimento da plenária, com base nas evidências apresentadas, a efetividade da dapaglifozina e da empaglifozina é semelhante, devendo ser incorporado o medicamento com o menor custo.



## 9. REFERÊNCIAS

1. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. 2017, Sao Paulo: Editora Clannad. 383.
2. Baena-Diez, J.M., et al., *Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis*. *Diabetes Care*, 2016. **39**(11): p. 1987-1995.
3. Cho, N.H., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018. **138**: p. 271-281.
4. Brasil, *Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016*. 2017, Brasília: Ministério da Saúde.
5. Schmidt, M.I., et al., *High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)*. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2014. **6**(1): p. 123.
6. Schmidt, M.I., et al., *Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges*. *The Lancet*, 2011. **377**(9781): p. 1949-1961.
7. Reasner, C.A., *Reducing cardiovascular complications of type 2 diabetes by targeting multiple risk factors*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008. **52**(2): p. 136-44.
8. Brasil, *Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus*, in *Cadernos de Atenção Básica*. 2013, Ministério da Saúde: Brasília. p. 160.
9. Polonsky, W.H., et al., *Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study*. *Diabetes Care*, 2011. **34**(2): p. 262-7.
10. Gusso, G. and J.M.C. Lopes, *Tratado de medicina de família e comunidade: princípios, formação e prática*. Vol. 2. 2012. 1110.
11. CONITEC, *Empagliflozina para o tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida*. Relatório de Recomendação. 2018, Brasília: Ministério da Saúde.
12. Gerich, J.E., *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications*. *Diabet Med*, 2010. **27**(2): p. 136-42.
13. NICE, *Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes*. 2015, London: National Institute for Health and Care Excellence. 44.
14. Seidu, S., et al., *SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis*. *Prim Care Diabetes*, 2018. **12**(3): p. 265-283.
15. ANVISA. *INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2 (SGLT2): CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA, EMPAGLIFLOZINA E ERTUGLIFLOZINA (INVOKANA, FORXIGA, XIGDUO XR, JARDIANCE)*. 2018; Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset\\_publisher/WvKkx2fhjM2/content/inibidores-do-cotransportador-sodio-glicose-2-sgl2-canagliflozina-dapagliflozina-empagliflozina-e-ertugliflozina-invokana-forxiga-xigduo-xr-jardiance/33868?inheritRedirect=true](http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKkx2fhjM2/content/inibidores-do-cotransportador-sodio-glicose-2-sgl2-canagliflozina-dapagliflozina-empagliflozina-e-ertugliflozina-invokana-forxiga-xigduo-xr-jardiance/33868?inheritRedirect=true).
16. Dias S, W.N., Sutton AJ,, *NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials*. 2014, London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
17. Dias, S., et al., *Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis*. *Stat Med*, 2010. **29**(7-8): p. 932-44.
18. Salanti, G., A.E. Ades, and J.P. Ioannidis, *Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(2): p. 163-71.



19. Higgins, J.P., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. *Bmj*, 2011. **343**: p. d5928.
20. Balshem, H., et al., *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(4): p. 401-6.
21. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(22): p. 2117-2128.
22. Neal, B., et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(7): p. 644-657.
23. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *New England Journal of Medicine*, 2019. **380**(4): p. 347-357.
24. Shea, B.J., et al., *Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. *BMC Med Res Methodol*, 2007. **7**: p. 10.
25. Azharuddin, M., et al., *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018. **146**: p. 180-190.
26. Guo, M., et al., *SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2018. **20**(8): p. 1977-1982.
27. Li, D., et al., *Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *Diabetes Metab*, 2018. **44**(5): p. 410-414.
28. Puckrin, R., et al., *SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Acta Diabetol*, 2018. **55**(5): p. 503-514.
29. Tang, H., et al., *Meta-analysis of the association between sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and risk of skin cancer among patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab*, 2018. **20**(12): p. 2919-2924.
30. Toyama, T., et al., *Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab*, 2019.
31. Usman, M.S., et al., *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis*. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2018. **25**(5): p. 495-502.
32. Zhang, X.L., et al., *Cardiovascular Safety, Long-Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis*. *J Am Heart Assoc*, 2018. **7**(2).
33. Cheng, L., et al., *Risk of bone fracture associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Diabetes & Metabolism*, 2019.
34. Milder, T.Y., et al., *Combination Therapy with an SGLT2 Inhibitor as Initial Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Clin Med*, 2019. **8**(1).
35. Hayes, A.J., et al., *UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82*. *Diabetologia*, 2013. **56**(9): p. 1925-33.
36. McGuire, H., et al., *Management of type 2 diabetes in adults: summary of updated NICE guidance*. *BMJ*, 2016. **353**: p. i1575.
37. IGBE. *Pesquisa Nacional de Saúde - PNS 2019*; Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=o-que-e>.
38. Patel, A., *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2007. **370**(9590): p. 829-840.
39. Santos, M., et al., *Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study*. *Med Decis Making*, 2016. **36**(2): p. 253-63.



40. da Mata, A.R., et al., *Quality of life of patients with Diabetes Mellitus Types 1 and 2 from a referral health centre in Minas Gerais, Brazil*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016. **9**(5): p. 739-46.
41. Favarato, M.E., et al., *Quality of life in patients with symptomatic multivessel coronary artery disease: a comparative post hoc analyses of medical, angioplasty or surgical strategies-MASS II trial*. Int J Cardiol, 2007. **116**(3): p. 364-70.
42. Dessotte, C.A.M., et al., *Health-related quality of life in patients admitted after a first episode of acute coronary syndrome*. Revista Latino-Americana de Enfermagem, 2011. **19**(5): p. 1106-1113.
43. Barbeau, M., et al., *Assessing The Burden Of Chronic Heart Failure (Chf) On Patients Argentina*. Value in Health, 2017. **20**(9): p. A917.
44. Ascef, B.O., et al., *Health-related quality of life of patients of Brazilian primary health care*. Rev Saude Publica, 2017. **51**(suppl 2): p. 22s.
45. de Loiola Cisneros, L., R.L.L. Teixeira, and T.P. Navarro, *Quality of life of people with diabetes mellitus pre revascularization surgery and post amputation: an exploratory study*. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2015. **7**(S1).
46. Ben A. *Avaliação Econômica sobre as Estratégias de Rastreamento da Retinopatia Diabética no Sistema Único de Saúde [Tese]*. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2018.
47. Alvares, J., et al., *Fatores associados à qualidade de vida de pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil*. Ciência & Saúde Coletiva, 2013. **18**(7): p. 1903-1910.
48. Santoni, N., et al., *Custo-utilidade da empagliflozina em pacientes diabéticos do tipo 2 com alto risco cardiovascular na perspectiva do Sistema Único de Saúde*. Jornal Brasileiro de Economia da Saúde, 2018. **10**(1): p. 56-63.
49. Brasil, *Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil*. 2014, Brasília: Ministério da Saúde.
50. IBGE. *Projeções da População*. 2019; Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>.
51. Brasil, *Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas*

sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26

estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017. 2018, Brasília: Ministério da Saúde. 130.

52. NICE, *Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes*. 2013, London: National Institute for Health and Care Excellence. 57.
53. NICE, *Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes*. 2014, London: National Institute for Health and Care Excellence. 59.
54. NICE, *Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes*. 2016, London: National Institute for Health and Care Excellence. 47.
55. CADTH CDEC *Final Recommendation: Empagliflozin: (Jardiance - Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.): Indication: Type 2 Diabetes Mellitus in CADTH Common Drug Reviews*. 2015, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Ottawa (ON).

## 13. ANEXOS

### ANEXO 1. ESTRATÉGIA DE BUSCA COMPLETA PARA A IDENTIFICAÇÃO DE ECRS PARA A METANÁLISE EM REDE

Ovid MEDLINE:



- 1 exp Diabetes Mellitus, Type 2/ and 2012:2017.(sa\_year). (38854)
- 2 (Type\* adj3 ("2" or "II" or two\*) adj3 (diabete\* or diabetic\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (39647)
- 3 ((Maturit\* or adult\* or slow\*) adj3 onset\* adj3 (diabete\* or diabetic\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (370)
- 4 ((Ketosis-resistant\* or stable\*) adj3 (diabete\* or diabetic\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (154)
- 5 ((Non-insulin\* or Non insulin\* or Noninsulin\*) adj3 depend\* adj3 (diabete\* or diabetic\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (257)
- 6 NIDDM.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (90)
- 7 or/1-6 (49492)
- 8 Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/ and 2012:2017.(sa\_year). (1816)
- 9 (Dipeptidyl\* adj2 Peptidase\* adj2 ("4" or "iv") adj Inhibitor\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (942)
- 10 (DPP\* adj2 ("4" or "iv")).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (1761)
- 11 (Sitagliptin\* or Januvia\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (839)
- 12 (Vildagliptin\* or Galvus\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (318)
- 13 (Linagliptin\* or Trajenta\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (294)
- 14 (Saxagliptin\* or Onglyza\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (243)
- 15 Alogliptin\*.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (183)
- 16 or/8-15 (3130)
- 17 Glucagon-Like Peptide 1/ and 2012:2017.(sa\_year). (2993)
- 18 (Glucagon\* adj Like adj Peptide adj "1").tw. and 2012:2017.(sa\_year). (3447)
- 19 (GLP\* adj "1").tw. and 2012:2017.(sa\_year). (3361)
- 20 (Exenatide\* or Byetta\* or Bydureon\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (693)
- 21 (Liraglutide\* or Victoza\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (905)
- 22 (Lixisenatide\* or Lyxumia\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (131)
- 23 or/17-22 (5324)
- 24 Thiazolidinediones/ and 2012:2017.(sa\_year). (2759)
- 25 (Thiazolidinedione\* or Glitazone\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (1161)
- 26 (Pioglitazone\* or Actos\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (1465)
- 27 or/24-26 (3485)
- 28 exp Sulfonylurea Compounds/tu [Therapeutic Use] and 2012:2017.(sa\_year). (779)
- 29 (Sulfonylurea\* or Sulphonylurea\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (1700)
- 30 Tolbutamide\*.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (268)
- 31 Glibenclamide\*.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (1073)
- 32 (Glipizide\* or Minodiab\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (173)



- 33 (Glimepiride\* or Amaryl\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (527)
- 34 (Gliclazide\* or Diamicon\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (213)
- 35 or/28-34 (3640)
- 36 Metformin/ and 2012:2017.(sa\_year). (4839)
- 37 (Metformin\* or Glucophage\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (5934)
- 38 (Competact\* or Janumet\* or Eucreas\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (3)
- 39 Biguanides/ and 2012:2017.(sa\_year). (309)
- 40 Biguanide\*.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (491)
- 41 or/36-40 (6883)
- 42 Acarbose/ and 2012:2017.(sa\_year). (212)
- 43 (Acarbose\* or Glucobay\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (535)
- 44 or/42-43 (556)
- 45 exp Insulins/tu [Therapeutic Use] and 2012:2017.(sa\_year). (3996)
- 46 exp Insulin/ad [Administration & Dosage] and 2012:2017.(sa\_year). (3391)
- 47 Insulin Infusion Systems/ and 2012:2017.(sa\_year). (1102)
- 48 (Insulin\* adj3 (treat\* or therap\* or administrat\* or dos\* or human\* or analogue\* or biphasic\* or basal\* or protamine\* or isophane\* or inject\* or pen\* or deliver\* or device\* or system\* or pump\* or syringe\* or needle\*)),.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (11269)
- 49 (Insulin\* adj3 (Intermediate\* or shortact\* or short-act\* or short act\* or longact\* or long-act\* or long act\* or ultralong\* or ultra-long\* or ultra long\*)),.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (444)
- 50 (Actrapid\* or Humulin\* or Insuman\* or Hypurin\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (27)
- 51 (Aspart\* or Novorapid\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (16655)
- 52 (Glulisine\* or Apidra\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (96)
- 53 (Lispro\* or Humalog\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (210)
- 54 (Insulin\* adj3 zinc\* adj3 (suspension\* or protamine\*)),.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (13)
- 55 (Detemir\* or Levemir\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (283)
- 56 (Glargine\* or Lantus\*).tw. (and 2012:2017.(sa\_year). (776)
- 57 Degludec\*.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (223)
- 58 (Isophane\* or Insulatard\* or Humulin\* or Insuman\* or Novomix\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (43)
- 59 or/45-58 (30320)
- 60 Sodium-Glucose Transporter 2/ and 2012:2017.(sa\_year). (807)
- 61 (Sodium\* adj3 Glucose\* adj3 Transporter\* adj3 "2").tw. and 2012:2017.(sa\_year). (350)
- 62 (Sodium\* adj3 Glucose\* adj3 (co-transporter\* or cotransporter\* or co transporter\*) adj3 "2").tw. (819)
- 63 SGLT\*.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (1054)



64 (Canagliflozin\* or Dapagliflozin\* or Empagliflozin\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (690)  
65 (Meglitinide\* or Nateglinide\* or Repaglinide\*).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (275)  
66 or/60-65 (1929)  
67 16 or 23 or 27 or 35 or 41 or 44 or 59 or 66 (48066)  
68 7 and 67 (11819)  
69 Meta-Analysis.pt. and 2012:2017.(sa\_year). (48799)  
70 Meta-Analysis as Topic/ and 2012:2017.(sa\_year). (3910)  
71 Review.pt. and 2012:2017.(sa\_year). (499540)  
72 exp Review Literature as Topic/ and 2012:2017.(sa\_year). (3294)  
73 (metaanaly\$ or metanaly\$ or (meta adj3 analy\$)).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (55939)  
74 (review\$ or overview\$).ti. and 2012:2017.(sa\_year). (104976)  
75 (systematic\$ adj5 (review\$ or overview\$)).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (55190)  
76 ((quantitative\$ or qualitative\$) adj5 (review\$ or overview\$)).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (2909)  
77 ((studies or trial\$) adj2 (review\$ or overview\$)).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (11698)  
78 (integrat\$ adj3 (research or review\$ or literature)).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (3275)  
79 (pool\$ adj2 (analy\$ or data)).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (9534)  
80 (handsearch\$ or (hand adj3 search\$)).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (2753)  
81 (manual\$ adj3 search\$).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (1763)  
82 or/69-81 (553731)  
83 animals/ not humans/ and 2012:2017.(sa\_year). (611699)  
84 82 not 83 (534456)  
85 Randomized Controlled Trial.pt. and 2012:2017.(sa\_year). (131180)  
86 Controlled Clinical Trial.pt. and 2012:2017.(sa\_year). (8259)  
87 Clinical Trial.pt. and 2012:2017.(sa\_year). (41203)  
88 exp Clinical Trials as Topic/ and 2012:2017.(sa\_year). (62584)  
89 Placebos/ and 2012:2017.(sa\_year). (3415)  
90 Random Allocation/ and 2012:2017.(sa\_year). (17323)  
91 Double-Blind Method/ and 2012:2017.(sa\_year). (30267)  
92 Single-Blind Method/ and 2012:2017.(sa\_year). (8470)  
93 Cross-Over Studies/ and 2012:2017.(sa\_year). (12491)  
94 ((random\$ or control\$ or clinical\$) adj3 (trial\$ or stud\$)).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (288212)  
95 (random\$ adj3 allocat\$).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (7909)  
96 placebo\$.tw. and 2012:2017.(sa\_year). (41791)  
97 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (30238)





98 (crossover\$ or (cross adj over\$)).tw. and 2012:2017.(sa\_year). (15367)

99 or/85-98 (426696)

100 animals/ not humans/ and 2012:2017.(sa\_year). (611699)

101 99 not 100 (366369)

102 84 or 101 (834173)

103 68 and 102 (5680)



## ANEXO 2. DEFINIÇÕES DOS DOMÍNIOS GRADE

<b>Risco de viés</b>	Limitações metodológicas referentes ao delineamento ou execução do estudo. As limitações metodológicas indicam uma maior propensão a vieses, diminuindo assim a confiança na estimativa de efeito.
<b>Inconsistência</b>	Diferenças nas estimativas de efeito dos estudos que avaliaram a mesma comparação. O julgamento da inconsistência é baseado na similaridade das estimativas de efeito, na sobreposição dos intervalos de confiança e em critérios estatísticos, como o $I^2$ .
<b>Evidência indireta</b>	Evidência originária de participantes, intervenções ou desfechos diferentes daqueles considerados na questão de pesquisa (PICO) da revisão sistemática ou da diretriz clínica.
<b>Imprecisão</b>	Estimativa do efeito apresenta intervalos de confiança de 95% amplos. Considera-se impreciso um intervalo com limites que poderiam gerar recomendações divergentes se o efeito real não for a estimativa sumária.
<b>Viés de publicação</b>	Maior probabilidade de publicação ocorre para estudos grandes e/ou positivos. Geralmente, estudos pequenos e/ou com resultados negativos, quando publicados, estão na língua nativa dos pesquisadores, em revistas com menor visibilidade e após maior intervalo de tempo.
<b>Estimativa direta</b>	Estimativa de efeito originária de uma comparação de estudos cabeça-à-cabeça de interesse.
<b>Estimativa indireta</b>	Estimativa de efeito originária de duas ou mais comparações de estudos cabeça-à-cabeça (A vs B; A vs C) que compartilham um comparador comum (A).
<b>Intransitividade</b>	Diferenças nas características dos estudos (características dos pacientes, co-intervenções, intervenções, comparadores, mensuração do desfecho) que poderiam modificar o efeito do tratamento nas comparações diretas que formam a base para a estimativa indireta.
<b>Incoerência</b>	Diferença entre o efeito da estimativa direta e indireta.

Fonte: Adaptado de Puhan, 2014 e Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde (Ministério da Saúde, 2014).

PUHAN, M. A. *et al.* A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *Bmj*, v. 349, n. sep24 5, p. g5630–g5630, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 72 p. : il.



### **ANEXO 3. LISTA DE REFERÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE**

1. ABE, M. et al. Efficacy and safety of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in hemodialysis patients with diabetic nephropathy: A randomized open-label prospective trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 116, p. 244–252, 2016.
2. AHMANN, A. et al. Efficacy and safety of liraglutide vs placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 11, p. 1056–1064, 2015.
3. AHN, Chang Ho et al. Efficacy and safety of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with combination treatment of metformin and sulphonylurea: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 5, p.635-643, 2017.
4. AHRÉN, B. et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2141–2148, 2014.
5. AHRÉN, Bo et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 5, n. 5, p.341-354, 2017.
6. ARAKI, E. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 10, p. 994–1002, 2015.
7. ARAKI, E. et al. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 7, p. 665–674, 2015.
8. ARECHAVALETA, R. et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v.



- 13, n. 2, p.160-168, 27 dez. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01334.x>.
9. ARODA, Vanita R et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 5, n. 5, p.355-366, 2017.
  10. ASCHNER, P. et al. Insulin glargine vs sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): A multicentre, randomised open-label trial. *The Lancet*, v. 379, n. 9833, p. 2262–2269, 2012.
  11. ASO, Yoshimasa et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting blood glucose variability in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes: I'D GOT trial. *Diabetes Research And Clinical Practice*, v. 130, p.237-243, 2017.
  12. BA, Jianming et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. *Journal Of Diabetes*, v. 9, n. 7, p.667-676, 2016.
  13. BAILEY, C. J. et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine*, v. 11, n. 1, p. 43, 2013. Bajaj 2014
  14. BARNETT, A. H. et al. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Current Medical Research and Opinion*, v. 28, n. 4, p. 513–523, 2012.
  15. BARNETT, A. H. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 5, p. 369–384, 2014.
  16. BARNETT, A. H. et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 382, n. 9902, p. 1413–1423, 2013.
  17. BERGENSTAL, Richard et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 vs exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a



- sulfonylurea. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 25, n. 1, p.65-75, dez. 2008. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802597951>.
18. BERGENSTAL, Richard M et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly vs sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 376, n. 9739, p.431-439, ago. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60590-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60590-9).
  19. BERNDT-ZIPFEL, C. et al. Vildagliptin in addition to metformin improves retinal blood flow and erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus – results from an exploratory study. p. 1–7, 2013.
  20. BHANSALI, Anil et al. Comparison of thrice daily biphasic human insulin (30/70) vs basal detemir & bolus aspart in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus - A pilot study. *The Indian Journal Of Medical Research*, [s.l.], v. 135, n. 1, p.78-83, 2012. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0971-5916.93428>.
  21. BLONDE, L. et al. Once-weekly dulaglutide vs bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet*, v. 385, n. 9982, p. 2057–2066, 2015.
  22. BODE, B. et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 3, p. 294–303, 2015.
  23. BOLINDER, J. et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 2, p. 159–169, 2014.
  24. BOLLI, G. B. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabetic Medicine*, v. 31, n. 2, p. 176–184, 2014.
  25. BOLLI, G. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], p.82-90, 22 nov. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00820.x>.
  26. BOUCHI, Ryotaro et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic



- patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocrine Journal*, v. 64, n. 3, p.269-281, 2017.
27. BRYSON, A. et al. The efficacy and safety of teneligliptin added to ongoing metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a randomized study with open label extension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 17, n. 10, p. 1309–1316, 2016.
  28. BUSE, J. B. et al. Addition of exenatide BID to insulin glargine: a post-hoc analysis of the effect on glycemia and weight across a range of insulin titration. *Current Medical Research and Opinion*, v. 30, n. 7, p. 1209–1218, 2014.
  29. CAS, Alessandra Dei et al. Vildagliptin, but not glibenclamide, increases circulating endothelial progenitor cell number: a 12-month randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, v. 16, n. 1, 2017.
  30. CEFALU, W. T. et al. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care*, v. 38, n. 7, p. 1218–1227, 2015.
  31. CHEN, Weena J. Y. et al. Effects of exenatide on cardiac function, perfusion, and energetics in type 2 diabetic patients with cardiomyopathy: a randomized controlled trial against insulin glargine. *Cardiovascular Diabetology*, v. 16, n. 1, 2017.
  32. CHEN, Y.-H.; TARNG, D.-C.; CHEN, H.-S. Renal Outcomes of Pioglitazone Compared with Acarbose in Diabetic Patients: A Randomized Controlled Study. *Plos One*, v. 11, n. 11, p. e0165750, 2016.
  33. CIVERA, Miguel et al. Safety and efficacy of repaglinide in combination with metformin and bedtime NPH insulin as an insulin treatment regimen in type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], v. 79, n. 1, p.42-47, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2007.07.001>.
  34. D'ALESSIO, D. et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 170–178, 2015.
  35. DAGOGO-JACK, Samuel et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The



- VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 3, p.530-540, 2017.
36. DAVIES, M. et al. Once-weekly exenatide vs once- or twice-daily insulin detemir. *Diabetes Care*, v. 36, n. 5, p. 1368–1376, 2013.
37. DAVIES, Melanie et al. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Jama*, v. 318, n. 15, p.1460-1470, 2017.
38. DE WIT, H. M. et al. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: A 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia*, v. 57, n. 9, p. 1812–1819, 2014.
39. DEFRONZO, R. A. et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*, v. 38, n. 3, p. 384–393, 2015.
40. DEFRONZO, R. A. et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 97, n. 5, p. 1615–1622, 2012. Del prato 2015
41. DEROSA, G. et al. A comparison between sitagliptin or glibenclamide in addition to metformin + pioglitazone on glycaemic control and beta-cell function: The triple oral therapy. *Diabetic Medicine*, v. 30, n. 7, p. 846–854, 2013.
42. DEROSA, G. et al. Comparison of vildagliptin and glimepiride: Effects on glycaemic control, fat tolerance and inflammatory markers in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 31, n. 12, p. 1515–1523, 2014.
43. DEROSA, G. et al. Pioglitazone Compared to Glibenclamide on Lipid Profile and Inflammation Markers in Type 2 Diabetic Patients During an Oral Fat Load. *Hormone And Metabolic Research*, [s.l.], v. 43, n. 07, p.505-512, 17 maio 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1275704>.
44. DEROSA, G. et al. Variations in Inflammatory Biomarkers Following the Addition of Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes not Controlled with Metformin. *Internal Medicine*, v. 52, n. 19, p. 2179–2187, 2013.



45. DEROSA, G. et al. Vildagliptin Added to Metformin on  $\beta$ -Cell Function After a Euglycemic Hyperinsulinemic and Hyperglycemic Clamp in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Technology & Therapeutics*, v. 14, n. 6, p. 475–484, 2012.
46. DEROSA, Giuseppe et al. Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study. *Metabolism*, [s.l.], v. 58, n. 8, p.1059-1066, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.03.007>.
47. DEROSA, Giuseppe et al. Effects of Nateglinide and Glibenclamide on Prothrombotic Factors in Naïve Type 2 Diabetic Patients Treated with Metformin: A 1-Year, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Internal Medicine*, [s.l.], v. 46, n. 22, p.1837-1846, 2007. Japanese Society of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0320>.
48. DEROSA, Giuseppe et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*, [s.l.], v. 59, n. 6, p.887-895, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.007>.
49. DEROSA, Giuseppe et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*, [s.l.], v. 59, n. 6, p.887-895, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.007>.
50. DEROSA, Giuseppe et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *European Journal Of Pharmacology*, [s.l.], v. 666, n. 1-3, p.251-256, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.051>.
51. DEVRIES, J. H. et al. Sequential Intensification of Metformin Treatment in Type 2 Diabetes With Liraglutide Followed by Randomized. *Diabetes Care*, v. 35, p. 1446–1454, 2012.
52. DIAMANT, M. et al. Exenatide once weekly vs insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 6, p. 464–473, 2014.
53. DIAMANT, Michaela et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised





- trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 375, n. 9733, p.2234-2243, jun. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60406-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60406-0).
54. DOBS, A. S. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes*, v. 5, n. 1, p. 68–79, 2013.
55. DOU, Jingtao et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: Results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 3, p.590-598, 2017.
56. DU, Jin et al. Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: Results of a Phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study). *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 11, p.1513-1520, 2017.
57. DUNGAN, K. M. et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 18, n. 5, p. 475–482, maio 2016.
58. EKHOLM, E. et al. Combined Treatment With Saxagliptin Plus Dapagliflozin Reduces Insulin Levels By Increased Insulin Clearance and Improves B-Cell Function. *Endocrine Practice*, v. 23, n. 3, p. 258–265, 2017.
59. FERRANNINI, E. et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 11, n. 2, p.157-166, fev. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00994.x>.
60. FILOZOF, C.; GAUTIER, J.-f.. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 27, n. 3, p.318-326, mar. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02938.x>.
61. FONSECA, V. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in



- patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 27, n. 2, p. 177–183, 2013.
62. FORST, T. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 5, p. 467–477, maio 2014.
63. FORST, T.; KOCH, C.; DWORAK, M. Vildagliptin vs insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: Results from a randomized, 24 week study. *Current Medical Research and Opinion*, v. 31, n. 6, p. 1079–1084, 2015.
64. GALLWITZ, B. et al. Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA1c. *International Journal Of Clinical Practice*, [s.l.], v. 67, n. 4, p.317-321, 24 mar. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12101>.
65. GALLWITZ, Baptist et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 380, n. 9840, p.475-483, ago. 2012. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60691-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60691-6).
66. GANTZ, Ira et al. A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, v. 16, n. 1, 2017.
67. GENOVESE, S. et al. Pioglitazone randomised Italian study on metabolic syndrome (PRISMA): Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in type 2 diabetic patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 36, n. 8, p. 606–616, 2013.
68. GERICH, J. et al. PRESERVE-beta: Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 28, n. 9, p.2093-2099, 25 ago. 2005. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.9.2093>.
69. GIORGINO, F. et al. Efficacy and safety of once- weekly dulaglutide vs insulin glargine in patients with type 2 Diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*, v. 38, n. 12, p. 2241–2249, 2015.
70. GÖKE, B. et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled



- trial. *International Journal Of Clinical Practice*, [s.l.], v. 64, n. 12, p.1619-1631, 16 set. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02510.x>.
71. GÖKE, B. et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: Long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 67, n. 4, p. 307–316, 2013.
  72. GOLDENBERG, Ronald et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of treatment with the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor omarigliptin or the once-daily DPP-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on m. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 3, p.394-400, 2017.
  73. GOUGH, S. C. L. et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 10, p. 965–973, out. 2015.
  74. GRAM, J. et al. Pharmacological Treatment of the Pathogenetic Defects in Type 2 Diabetes: The randomized multicenter South Danish Diabetes Study. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 34, n. 1, p.27-33, 7 out. 2010. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0531>.
  75. GRUNBERGER, George et al. Ertugliflozin in Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The VERTIS RENAL Randomized Study. *Diabetes Therapy*, v. 9, n. 1, p.49-66, 2017.
  76. GURKAN, E. et al. Evaluation of exenatide vs insulin glargine for the impact on endothelial functions and cardiovascular risk markers. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 106, n. 3, p. 567–575, 2014.
  77. HAAK, T. et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 6, p. 565–574, jun. 2012.
  78. HAAK, T. et al. Initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: Efficacy and safety in a randomised, double-blind 1-year extension study. *International Journal of Clinical Practice*, v. 67, n. 12, p. 1283–1293, 2013.



79. HAERING, H. U. et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 110, n. 1, p. 82–90, 2015.
80. HANDELSMAN, Yehuda et al. A randomized, double-blind, non-inferiority trial evaluating the efficacy and safety of omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Current Medical Research And Opinion*, v. 33, n. 10, p.1861-1868, 2017.
81. HANEFELD, M. et al. One-Year Glycemic Control With a Sulfonylurea Plus Pioglitazone Vs a Sulfonylurea Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 27, n. 1, p.141-147, 23 dez. 2003. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.1.141>.
82. HÄRING, H. U. et al. Empaglif lozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, v. 37, n. 6, p. 1650–1659, 2014.
83. HARING, H. U. et al. Empagliflozin As Add-on to Metformin Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 36, p. 1–9, 2013.
84. HARTEMANN-HEURTIER, Agnès et al. Effects of bed-time insulin vs pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], v. 86, n. 1, p.37-43, out. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.06.028>.
85. HEERSPINK, H. J. L. et al. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 28, n. 1, p. 368–375, 2017.
86. HEINE, Robert J. et al. Exenatide vs Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes. *Annals Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 143, n. 8, p.559-569, 18 out. 2005. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-143-8-200510180-00006>.
87. HENRY, R. R. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: Initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 66, n. 5, p. 446–456, 2012.



88. HENRY, R. R. et al. Efficacy and safety of taspoglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus pioglitazone over 24 weeks: T-emerge 3 trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 97, n. 7, p. 2370–2379, 2012.
89. HERMANN, N. et al. The effect of an education programme (MEDIAS 2 ICT) involving intensive insulin treatment for people with type 2 diabetes. *Patient Education and Counseling*, v. 86, n. 2, p. 226–232, 2012.
90. HERMANSEN, K. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 9, n. 5, p.733-745, set. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00744.x>.
91. HOLLANDER, P. et al. Effects of taspoglutide on glycemic control and body weight in obese patients with type 2 diabetes (T-emerge 7 study). *Obesity*, v. 21, n. 2, p. 238–247, 2013.
92. HOLLANDER, Priscilla et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Therapy*, v. 9, n. 1, p.193-207, 2017.
93. HOLMAN, R. R. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, p. NEJMoa1612917, 2017.
94. HOME, P. D. et al. Efficacy and tolerability of albiglutide vs placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 179–187, fev. 2015.
95. HONG, A. R. et al. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): A randomized trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 109, n. 1, p. 141–148, 2015.
96. HONG, J. et al. Effects of metformin vs glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, v. 36, n. 5, p. 1304–1311, 2012.
97. HONG, S. J. et al. Pioglitazone Increased Circulating MicroRNA-24 with Decreases in Coronary Neointimal Hyperplasia in Type 2 Diabetic Patients: Optical Coherence Tomography Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 65, n. 10\_S, p. 880–888, 2015.



98. INAGAKI, N. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 15, n. 11, p. 1501–1515, 2014.
99. INAGAKI, N. et al. Efficacy and Safety Profile of Exenatide Once Weekly Compared With Insulin Once Daily in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Treated With Oral Antidiabetes Drug(s): Results From a 26-Week, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter, Noninferio. *Clinical Therapeutics*, v. 34, n. 9, p. 1892–1908.e1, 2012.
100. INAGAKI, N. et al. Linagliptin provides effective, well-tolerated add-on therapy to pre-existing oral antidiabetic therapy over 1 year in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 9, p. 833–843, set. 2013.
101. JAISWAL, M. et al. Effects of exenatide on measures of diabetic neuropathy in subjects with type 2 diabetes: Results from an 18-month proof-of-concept open-label randomized study. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 29, n. 8, p. 1287–1294, 2015.
102. JANKA, H. U. et al. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Vs Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 28, n. 2, p.254-259, 27 jan. 2005. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.2.254>.
103. JEON, Hyun Jeong; OH, Tae Keun. Comparison of Vildagliptin-Metformin and Glimepiride-Metformin Treatments in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes & Metabolism Journal*, [s.l.], v. 35, n. 5, p.529-535, 2011. Korean Diabetes Association (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.529>.
104. JI, L. et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 7, n. 5, p. 727–736, 2016.
105. JI, Linong et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 5, p.754-758, 2017.
106. JI, M. et al. Sitagliptin/Metformin Vs Insulin Glargine Combined With Metformin in Obese Subjects With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Medicine*, v. 95, n. 11, p. e2961, 2016.



107. JUNG, Chan-hee et al. A 52-week extension study of switching from gemigliptin vs sitagliptin to gemigliptin only as add-on therapy for patients with type 2 diabetes who are inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 6, p.1535-1541, 2018.
108. KADOWAKI, Takashi et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 6, p.874-882, 2017.
109. KAKU, Kohei et al. Randomized, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy and safety of once-daily treatment with alogliptin and metformin hydrochloride in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 3, p.463-467, 2017.
110. KANAZAWA, I. et al. Long-term efficacy and safety of vildagliptin add-on therapy in type 2 diabetes mellitus with insulin treatment. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 123, p. 9–17, 2017.
111. KASHIWAGI, A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the Long-Term ASP1941 Safety Evaluation in Patients with Type 2 Dia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 152–160, 2015. Kato 2015
112. KASHIWAGI, A. et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 3, p. 304–308, 2015.
113. KOBAYASHI, K. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with  $\alpha$ -glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): a multicenter, randomized, open-label, non-i. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 8, p. 761–765, ago. 2014.
114. KOHAN, D. E. et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney International*, v. 85, n. 4, p. 962–971, 2014.



115. KOTHNY, W. et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 3, p. 252–257, 2013.
116. KOTHNY, W. et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 11, p. 1032–1039, nov. 2012.
117. KOVACS, C. S. et al. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone with or Without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics*, v. 37, n. 8, p. 1773–1788, 2015.
118. LANE, W. et al. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 9, p. 827–832, set. 2014.
119. LAVALLE-GONZÁLEZ, F. J. et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: A randomised trial. *Diabetologia*, v. 56, n. 12, p. 2582–2592, 2013.
120. LEE, Seung-hwan et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the safety and efficacy of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by glimepiride and metformin. *Bmc Endocrine Disorders*, v. 17, n. 1, 2017.
121. LEITER, L. A. et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks vs glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: A randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*, v. 38, n. 3, p. 355–364, 2015.
122. LEITER, L. A. et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide vs sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: A randomized phase III study. *Diabetes Care*, v. 37, n. 10, p. 2723–2730, 2014.
123. LEITER, L. A. et al. Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 18, n. 8, p. 766–774, 2016.
124. LI, C. J. et al. Efficacy and safety comparison of add-on therapy with liraglutide, saxagliptin and vildagliptin, all in combination with current conventional oral hypoglycemic





- agents therapy in poorly controlled Chinese type 2 diabetes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, v. 122, n. 8, p. 469–476, 2014.
125. LI, Xiaoxuan et al. Efficacy and Safety of Teneagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers In Pharmacology*, v. 9, 2018.
126. LIM, Soo et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with gemigliptin and metformin compared with monotherapy with either drug in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial (INICOM study). *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 1, p.87-97, 2016.
127. LIND, M. et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *Bmj*, p. h5364, 2015.
128. LINGVAY, I. et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes. *Jama*, v. 315, n. 9, p. 898, 2016.
129. LINJAWI, S. et al. The study of once- and twice-daily biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) with sitagliptin, and twice-daily BIAsp 30 without sitagliptin, in patients with type 2 diabetes uncontrolled on sitagliptin and metformin - The Sit2Mix trial. *Primary Care Diabetes*, v. 9, n. 5, p. 370–376, 2015.
130. LIU, Sung-chen et al. Efficacy and Safety of Adding Pioglitazone or Sitagliptin to Patients with Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. *Endocrine Practice*, [s.l.], v. 19, n. 6, p.980-988, nov. 2013. AACE Corp (American Association of Clinical Endocrinologists). <http://dx.doi.org/10.4158/ep13148.or>.
131. LIU, Ying; JIANG, Xia; CHEN, Xin. Liraglutide and Metformin alone or combined therapy for type 2 diabetes patients complicated with coronary artery disease. *Lipids In Health And Disease*, v. 16, n. 1, 2017.
132. LJUNGGREN, Ö. et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 11, p. 990–999, nov. 2012.



133. LU, C.-H. et al. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 7, n. 3, p. 366–373, 2016.
134. LUKASHEVICH, V. et al. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 5, p. 403–409, maio 2014.
135. LUND, S. S et al. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial. *Bmj*, [s.l.], v. 339, n. 091, p.1-11, 9 nov. 2009. *BMJ*. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4324>.
136. LUNDBY-CHRISTENSEN, L. et al. Metformin vs placebo in combination with insulin analogues in patients with type 2 diabetes mellitus-the randomised, blinded Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial. *BMJ open*, v. 6, n. 2, p. e008376, 2016.
137. MAFFIOLI, Pamela et al. Ultrasonography modifications of visceral and subcutaneous adipose tissue after pioglitazone or glibenclamide therapy combined with rosuvastatin in type 2 diabetic patients not well controlled by metformin. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology*, [s.l.], v. 25, n. 9, p.1113-1122, set. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/meg.0b013e3283608317>.
138. MALEK, R. et al. Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naive patients with type 2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensif. *Diabetes and Metabolism*, v. 41, n. 3, p. 223–230, 2015.
139. MARSO, S. P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 4, p. 311–322, 2016.
140. MATHIEU, C. et al. Randomized, Double-Blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin Add-on to saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 11, p. 2009–2017, 2015.
141. MATTHAEI, S. et al. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 11, p. 1075–1084, nov. 2015.



142. MATTHAEI, S. et al. Randomized, Double-Blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to dapagliflozin plus metformin inpatientswith type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 11, p. 2018–2024, 2015.
143. MATTHEWS, D. R. et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes/metabolism Research And Reviews*, [s.l.], v. 21, n. 2, p.167-174, 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.478>.
144. MCGILL, J. B. et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, v. 36, n. 2, p. 237–244, 2013.
145. MCMURRAY, John J.v. et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Jacc: Heart Failure*, v. 6, n. 1, p.8-17, 2018.
146. MEER, R. W. VAN DER et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, v. 119, n. 15, p. 2069–2077, 2009.
147. MENEILLY, Graydon S. et al. Lixisenatide Therapy in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Antidiabetic Treatment: The GetGoal-O Randomized Trial. *Diabetes Care*, v. 40, n. 4, p.485-493, 2017.
148. MERKER, L. et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 32, n. 12, p. 1555–1567, 2015.
149. MIKADA, A. et al. Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretin responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Japanese patients with type 2 diabetes. “The MASTER randomized, controlled trial”. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 106, n. 3, p. 538–547, 2014.
150. MITA, T. et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care*, v. 39, n. 1, p. 139–148, 2016.
151. MITA, T. et al. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: The sitagliptin preventive study of intima-



- media thickness evaluation (SPIKE): A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, v. 39, n. 3, p. 455–464, 2016.
152. MOON, J. S. et al. The effect of glargine vs glimepiride on pancreatic  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin monotherapy: Open-label, randomized, controlled study. *Acta Diabetologica*, v. 51, n. 2, p. 277–285, 2014.
153. MOSES, R. G. et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Journal of Diabetes*, v. 8, n. 5, p. 701–711, 2016.
154. MU, Y. et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 124, p. 48–56, 2017.
155. NAUCK, M. A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 9, n. 2, p.194-205, mar. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00704.x>.
156. NAUCK, M. et al. Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes: The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 32, n. 1, p.84-90, 17 out. 2008. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1355>.
157. NAUCK, M. et al. Efficacy and safety of dulaglutide vs sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2149–2158, 2014.
158. NAUCK, M. et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 3, p. 204–212, 2013.
159. NAUCK, M. et al. Taspoglutide, a once-weekly glucagon-like peptide1 analogue, vs. insulin glargine titrated to target in patients with Type2 diabetes: An open-label randomized trial. *Diabetic Medicine*, v. 30, n. 1, p. 109–113, 2013.



160. NEAL, B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 7, p. 644–657, 2017.
161. NING, G. et al. Vildagliptin as add-on therapy to insulin improves glycemic control without increasing risk of hypoglycemia in Asian, predominantly Chinese, patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*, v. 8, n. 3, p. 345–353, 2016.
162. NISHIMURA, A. et al. Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized 24-week open-label clinical trial. *Endocrine Journal*, v. 63, n. 12, p. 1087–1098, 2016.
163. NOMOTO, H. et al. A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo athero-incretin study 1 (SAIS1). *PLoS ONE*, v. 11, n. 10, p. 1–15, 2016.
164. OE, H. et al. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial. *Cardiovascular Diabetology*, v. 14, n. 1, p. 83, 2015.
165. OHIRA, M. et al. Metformin reduces circulating malondialdehyde-modified lowdensity lipoprotein in type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Investigative Medicine*, v. 37, n. 4, p. 243–251, 2014.
166. OLSSON, P.O. Combination-therapy with bedtime NPH insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism*, v. 28, n.4, p 272-277), 2002.
167. OYAMA, J. et al. The Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. *PLOS Medicine*, v. 13, n. 6, p. e1002051, 2016.
168. PAN, C. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 8, p. 737–744, ago. 2012.
169. PAPATHANASSIOU, Katerina et al. Pioglitazone vs glimepiride: Differential effects on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, [s.l.], v. 205, n. 1, p.221-226, jul. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.027>.



170. PARK, Cheol-young et al. Comparison between the Therapeutic Effect of Metformin, Glimepiride and Their Combination as an Add-On Treatment to Insulin Glargine in Uncontrolled Patients with Type 2 Diabetes. *Plos One*, [s.l.], v. 9, n. 3, p.87799-87799, 10 mar. 2014. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087799>.
171. PFEFFER, M. A. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 23, p. 2247–2257, 2015. HOLMAN, R. R. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, p. NEJMoa1612917, 2017.
172. PFEFFER, M. A. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 23, p. 2247–2257, 2015.
173. PFÜTZNER, Andreas et al. PIOfix-Study: Effects of Pioglitazone/Metformin Fixed Combination in Comparison with a Combination of Metformin with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Technology & Therapeutics*, [s.l.], v. 13, n. 6, p.637-643, jun. 2011. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2010.0233>.
174. PHILIS-TSIMIKAS, A. et al. Effect of insulin degludec vs sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 8, p. 760–766, 2013.
175. PINGET, M. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 11, p. 1000–1007, 2013.
176. PRATLEY, R. E. et al. Efficacy and tolerability of taspoglutide vs pioglitazone in subjects with type 2 diabetes uncontrolled with sulphonylurea or sulphonylurea-metformin therapy: A randomized, double-blind study (T-emerge 6). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 3, p. 234–240, 2013.
177. PRATLEY, R. E. et al. Once-weekly albiglutide vs once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 4, p. 289–297, 2014. Reucsh 2014
178. PRATLEY, Richard E. et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with



- metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 5, p.1111-1120, 2018.
179. PRATO, S. DEL et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 12, p. 1239–1246, dez. 2014.
180. RIDDERSTRÅLE, M. et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 9, p. 691–700, 2014.
181. RIDDLE, M. C. et al. Baseline HbA1c predicts attainment of 7.0% HbA1c target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: A patient-level analysis of 12 studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 9, p. 819–825, 2013.
182. RIDDLE, M. C. et al. Baseline HbA1c predicts attainment of 7.0% HbA1c target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: A patient-level analysis of 12 studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 9, p. 819–825, 2013.
183. RIDDLE, M. C.; SCHNEIDER, J.. Beginning Insulin Treatment of Obese Patients With Evening 70/30 Insulin Plus Glimepiride Vs Insulin Alone. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 21, n. 7, p.1052-1057, 1 jul. 1998. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.7.1052>.
184. RISTIC, S. et al. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 23, n. 7, p.757-762, jul. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01914.x>.
185. ROSENSTOCK, J. et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in Type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 28, n. 3, p. 386–392, 2014.
186. ROSENSTOCK, J. et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 37, n. 7, p. 1815–1823, 2014



187. ROSENSTOCK, J. et al. Inhaled technosphere insulin vs inhaled technosphere placebo in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes agents. *Diabetes Care*, v. 38, n. 12, p. 2274–2281, 2015.
188. ROSENSTOCK, J. et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin vs each component as monotherapy for drug-Naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 39, n. 3, p. 353–362, 2016. Ross 2015
189. ROSENSTOCK, J. et al. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine vs twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 28, n. 5, p. 742–749, 2014.
190. ROSENSTOCK, Julio et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 3, p.520-529, 2017.
191. ROSENSTOCK, JULIO, VICO, MARISA, WEI, LI, SALSALI, AFSHIN, LIST, J. F. Effects of Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on HbA1c, Body Weight, and Hypoglycemia Risk in Patients With Type2Diabetes Inadequately Controlled on Pioglitazone Monotherapy. *Diabetes Care*, v. 35, p. 1473–1478, 2012.
192. RUSSELL-JONES, D. et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*, [s.l.], v. 52, n. 10, p.2046-2055, 14 ago. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1472-y>.
193. SATO, S. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 Diabetes: The EDIT randomized trial. *PLoS ONE*, v. 10, n. 3, p. 1–16, 2015.
194. SCHERNTHANER, G. et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 7, p. 630–638, 2015.
195. SCHERNTHANER, G.; GARY, M. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who With Metformin Plus Sulfonylurea. *Diabetes care*, v. 36, p. 2508–2515, 2013.





196. SCIRICA, B. M. et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 14, p. 1317–1326, 2013.
197. SEINO, Y. et al. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 36-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 7, n. 4, p. 565–573, 2016.
198. SEINO, Y. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 10, p. 910–917, 2012.
199. SHAH Z.H., SALEEM K. A comparative study of repaglinide and glibenclamide in type 2 diabetic patients. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*.5 (3) (pp 476-479), 2011. Date of Publication: July-September, p. 476-9bb, 2011
200. SHANKAR, R Ravi et al. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. *Journal Of Diabetes Investigation*, v. 8, n. 3, p.321-329, 2016.
201. SHANKAR, R. Ravi et al. A randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Current Medical Research And Opinion*, v. 33, n. 10, p.1853-1860, 2017.
202. SØFTELAND, Eirik et al. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes Care*, v. 40, n. 2, p.201-209, 2016.
203. SRIDHAR, S. et al. Effect of pioglitazone on testosterone in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Clinical Endocrinology*, v. 78, n. 3, p. 454–459, 2013.
204. STEHOUWER, M. H. A. et al. Combined bedtime insulin-daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate—a randomised trial. *Diabetes/metabolism Research And Reviews*, [s.l.], v. 19, n. 2, p.148-152, 7 jan. 2003. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.356>.



205. TAI, H. et al. The effect of alogliptin on pulmonary function in obese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Medicine*, v. 95, n. 33, p. e4541, 2016.
206. TAKIHATA, M. et al. Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, v. 15, n. 5, p. 455–62, 2013.
207. TANAKA, Kenichi et al. Comparative analysis of the effects of alogliptin and vildagliptin on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal*, v. 64, n. 2, p.179-189, 2017.
208. TAO, Tao et al. Comparison of glycemic control and  $\beta$ -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment. *Bmc Endocrine Disorders*, v. 18, n. 1, 2018.
209. THRASHER, J. et al. Efficacy and safety of linagliptin in black/African American patients with type 2 diabetes: A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Endocrine Practice*, v. 20, n. 5, p. 412–420, 2014.
210. TINAHONES, Francisco J. et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 2, p.266-274, 2016.
211. TRIPATHY, D. et al. Pioglitazone improves glucose metabolism and modulates skeletal muscle TIMP-3-TACE dyad in type 2 diabetes mellitus: A randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic study. *Diabetologia*, v. 56, n. 10, p. 2153–2163, 2013.
212. UMPIERREZ, Guillermo E. et al. A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial. *Journal Of The American Medical Directors Association*, v. 19, n. 5, p.399-404, 2018.
213. UMPIERREZ, Guillermo; ISSA, Maher; VLAJNIC, Aleksandra. Glimepiride vs pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 22, n. 4, p.751-759, 21 mar. 2006. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/030079906x104786>.



214. VACCARO, O. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone vs sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 8587, n. 17, 2017.
215. VANDERHEIDEN, A. et al. Effect of Adding Liraglutide vs Placebo to a High-Dose Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, v. 176, n. 7, p. 939–47, 2016.
216. VIBERTI, G. et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*, v. 25, n. 10, p. 1737–1743, 2002.
217. WANG, M. M. et al. Saxagliptin is similar in glycaemic variability more effective in metabolic control than acarbose in aged type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 108, n. 3, p. e67–e70, 2015.
218. WANG, W. et al. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: A multinational 24-week, randomized clinical trial. *Journal of Diabetes*, v. 8, n. 2, p. 229–237, 2016.
219. WANG, Weiqing et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. *Current Medical Research And Opinion*, v. 33, n. 4, p.693-699, 2017.
220. WEISSMAN, P. N. et al. HARMONY 4: Randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia*, v. 57, n. 12, p. 2475–2484, 2014.
221. WHITE, W. B. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 14, p. 1327–1335, 2013. PRATLEY, R. E. et al. Once-weekly albiglutide vs once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 4, p. 289–297, 2014.
222. WHITE, W. B. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 14, p. 1327–1335, 2013.



223. WILDING, J. P. H. et al. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 8, p. 750–759, 2013.
224. WILDING, J. P. H. et al. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 8, p. 750–759, 2013.
225. WYSHAM, C. et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin vs exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2159–2167, 2014.
226. XIAO, C. C. et al. Effects of pioglitazone and glipizide on platelet function in patients with type 2 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v. 19, n. 6, p. 963–970, 2015.
227. XU, Wen et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial. *Science China Life Sciences*, v. 60, n. 3, p.225-238, 2017.
228. YALE, J.-F. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 10, p. 1016–1027, 2014.
229. YANG, W. et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 1, p. 46–55, 2014.
230. YANG, Wenying et al. Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral antihyperglycemic drugs: A randomized controlled trial. *Journal Of Diabetes*, v. 10, n. 7, p.589-599, 2018.
231. Yki-jarvinen, H. et. al. Effects of Adding Linagliptin to Basal Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 36, p. 1–7, 2013.
232. YKI-JARVINEN, Hannele. Comparison of Bedtime Insulin Regimens in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 130, n. 5, p.389-396, 2 mar. 1999. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-130-5-199903020-00002>.

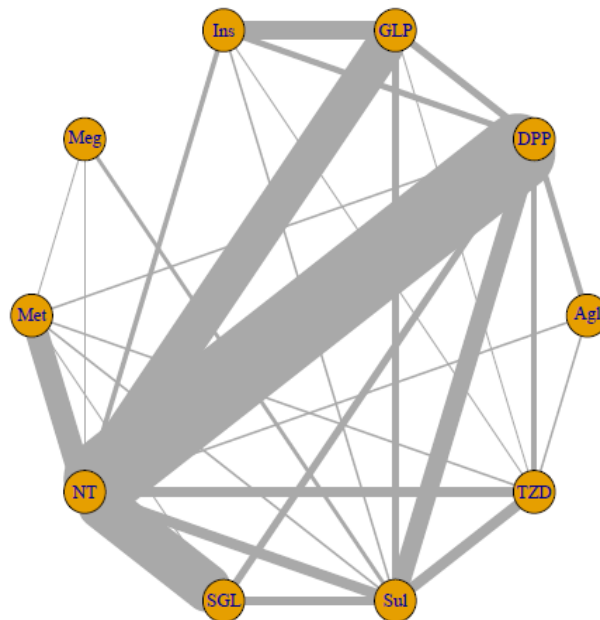


233. YOON, K. H. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 8, p. 745–752, ago. 2012.
234. YU PAN, C. et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 30, n. 8, p. 726–735, 2014.
235. ZINMAN, B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 22, p. 2117–2128, 2015.
236. ZOGRAFOU, I. et al. Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens, Greece)*, v. 14, n. 1, p. 118–125, 2015.

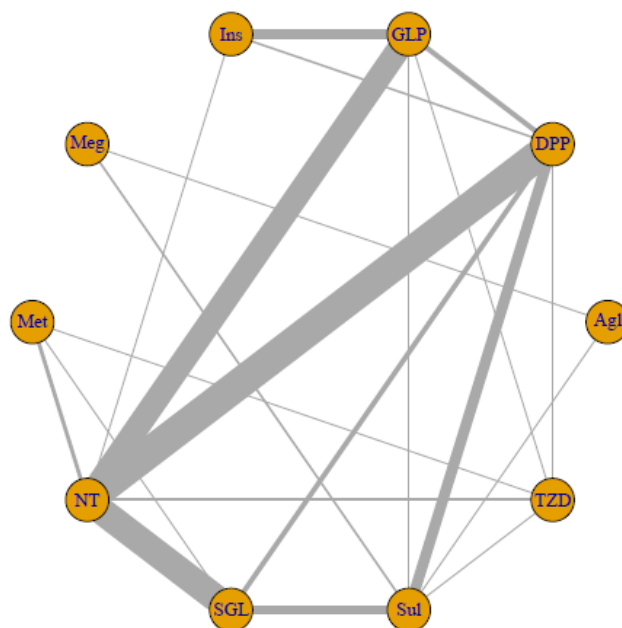


#### ANEXO 4. REDES PARE OS PRINCIPAIS DESFECHOS AVALIADOS

Desfecho: hemoglobina glicada

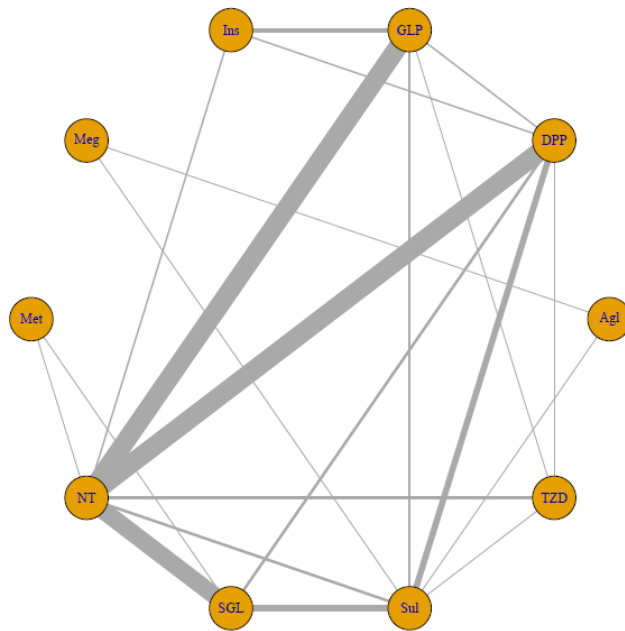


Desfecho: mortalidade

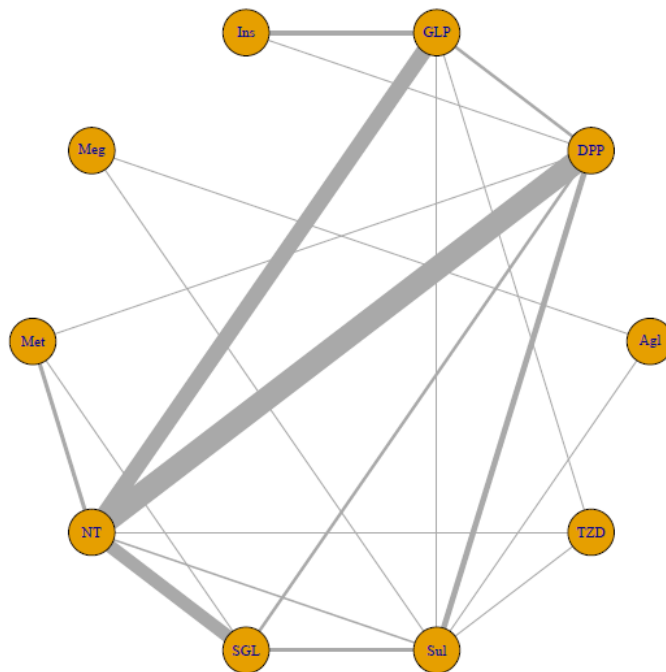




**Desfecho: Infarto agudo do miocárdio**

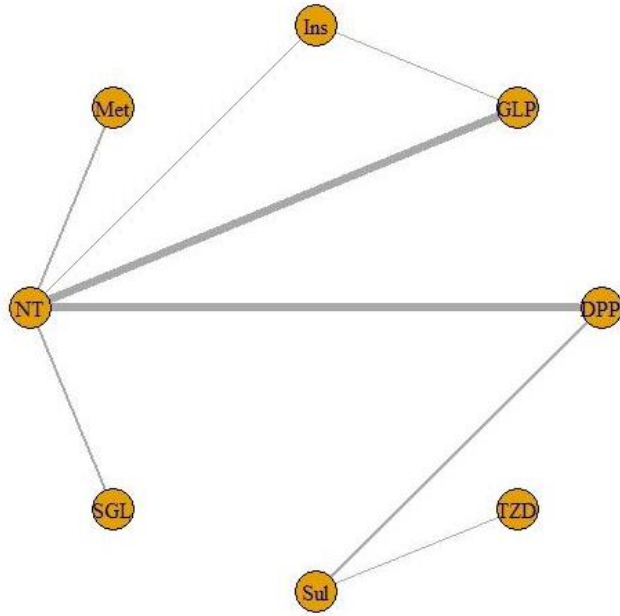


**Desfecho: Acidente vascular cerebral**

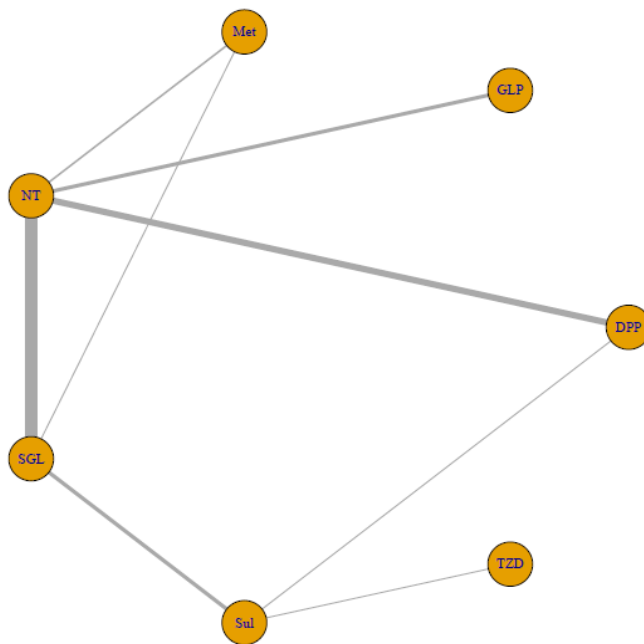




**Desfecho: Major Adverse Cardiac Events**



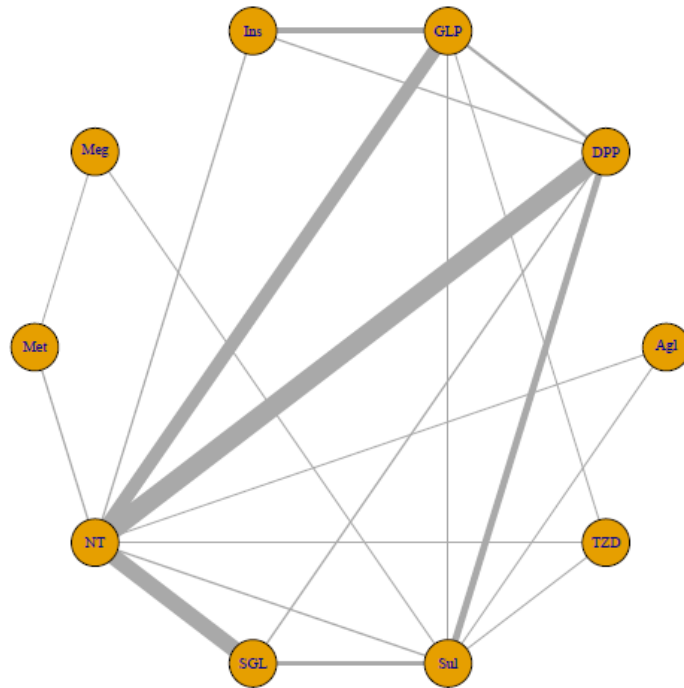
**Desfecho: progressão da doença renal**







Desfecho: hipoglicemia grave





## ANEXO 5. LEAGUE TABLES

### Desfecho: hemoglobina glicada

	Ag-I	DPP4	GLP1	Insulina	Meglitinida	Metformina	Placebo	SGLT2	Sulfonilureias	TZD
<b>Ag-I</b>	<b>Ag-I</b> -0,12 (-0,34 a 0,09)	-0,12 (-0,34 a 0,09)	-0,38 (-0,62 a -0,15)	-0,18 (-0,43 a 0,07)	-0,35 (-0,72 a 0,01)	-0,34 (-0,59 a -0,09)	0,30 (0,07 a 0,52)	-0,27 (-0,51 a -0,04)	-0,14 (-0,38 a 0,09)	-0,18 (-0,42 a 0,05)
<b>DPP-4</b>	0,12 (-0,09 a 0,34)	<b>DPP-4</b> 0,26 (0,16 a 0,36)	-0,26 (-0,36 a -0,16)	-0,06 (-0,19 a 0,07)	-0,23 (-0,52 a 0,07)	-0,22 (-0,35 a -0,09)	0,42 (0,36 a 0,49)	-0,15 (-0,25 a -0,06)	-0,02 (-0,12 a 0,08)	-0,06 (-0,19 a 0,07)
<b>GLP1</b>	0,38 (0,15 a 0,62)	0,26 (0,16 a 0,36)	<b>GLP1</b> 0,20 (0,08 a 0,32)	0,20 (0,08 a 0,32)	0,03 (-0,27 a 0,33)	0,04 (-0,10 a 0,19)	0,68 (0,60 a 0,77)	0,11 (-0,01 a 0,23)	0,24 (0,12 a 0,36)	0,20 (0,05 a 0,35)
<b>Insulina</b>	0,18 (-0,07 a 0,43)	0,06 (-0,07 a 0,19)	-0,20 (-0,32 a -0,08)	<b>Insulina</b> 0,16 (-0,14 a 0,48)	-0,16 (-0,48 a 0,14)	-0,16 (-0,33 a 0,02)	0,48 (0,35 a 0,61)	-0,09 (-0,24 a 0,06)	0,04 (-0,11 a 0,19)	0,00 (-0,18 a 0,17)
<b>Meglitinida</b>	0,35 (-0,01 a 0,72)	0,23 (-0,07 a 0,52)	-0,03 (-0,33 a 0,27)	0,16 (-0,14 a 0,48)	<b>Meglitinida</b> 0,01 (-0,3 a 0,31)	0,01 (-0,3 a 0,31)	0,65 (0,36 a 0,94)	0,08 (-0,22 a 0,37)	0,21 (-0,08 a 0,49)	0,17 (-0,14 a 0,47)
<b>Metformina</b>	0,34 (0,09 a 0,59)	0,22 (0,09 a 0,35)	-0,04 (-0,19 a 0,10)	0,16 (-0,02 a 0,33)	-0,01 (-0,31 a 0,30)	<b>Metformina</b> 0,64 (0,52 a 0,76)	0,64 (0,52 a 0,76)	0,06 (-0,07 a 0,21)	0,2 (0,05 a 0,34)	0,16 (0,00 a 0,33)
<b>Placebo</b>	-0,30 (-0,52 a -0,07)	-0,42 (-0,49 a -0,36)	-0,68 (-0,77 a -0,60)	-0,48 (-0,61 a -0,35)	-0,65 (-0,94 a -0,36)	-0,64 (-0,76 a -0,52)	<b>Placebo</b> 0,64 (0,52 a 0,76)	-0,58 (-0,66 a -0,5)	-0,45 (-0,54 a -0,35)	-0,49 (-0,61 a -0,35)
<b>SGLT2</b>	0,27 (0,04 a 0,51)	0,1 (0,06 a 0,25)	-0,11 (-0,23 a 0,01)	0,09 (-0,06 a 0,24)	-0,08 (-0,37 a 0,22)	-0,06 (-0,21 a 0,07)	0,58 (0,5 a 0,66)	<b>SGLT2</b> 0,13 (0,02 a 0,25)	0,13 (0,02 a 0,25)	0,09 (-0,06 a 0,24)
<b>Sulfonilureias</b>	0,14 (-0,09 a 0,38)	0,02 (-0,08 a 0,12)	-0,24 (-0,36 a -0,12)	-0,04 (-0,19 a 0,11)	-0,21 (-0,49 a 0,08)	-0,20 (-0,34 a -0,05)	0,45 (0,35 a 0,54)	-0,13 (-0,25 a -0,02)	<b>Sulfonilureias</b> 0,04 (-0,09 a 0,17)	-0,04 (-0,17 a 0,09)
<b>TZD</b>	0,18 (-0,05 a 0,42)	0,06 (-0,07 a 0,19)	-0,20 (-0,35 a -0,05)	0,00 (-0,17 a 0,18)	-0,17 (-0,47 a 0,14)	-0,16 (-0,33 a 0,00)	0,49 (0,35 a 0,61)	-0,09 (-0,24 a 0,06)	0,04 (-0,09 a 0,17)	<b>TZD</b> 0,04 (-0,09 a 0,17)



**Desfecho: mortalidade**

	<b>Ag-I</b>	<b>DPP4</b>	<b>GLP1</b>	<b>Insulina</b>	<b>Meglitinida</b>	<b>Metformina</b>	<b>Placebo</b>	<b>SGLT2</b>	<b>Sulfonilureias</b>	<b>TZD</b>
<b>Ag-I</b>	<b>Ag-I</b>	0,71(0,09 a 6,06)	0,57 (0,07 a 4,91)	0,60 (0,07 a 5,62)	1,08 (0,14 a 9,5)	1,02 (0,12 a 10,5)	0,64 (0,08 a 5,51)	0,51 (0,07 a 4,34)	0,51 (0,07 a 4,51)	0,57 (0,07 a 4,92)
<b>DPP-4</b>	1,40 (0,17 a 10,69)	<b>DPP4</b>	0,80 (0,65 a 0,95)	0,84 (0,47 a 1,46)	1,48 (0,28 a 7,92)	1,42 (0,62 a 3,22)	0,9 (0,77 a 1,03)	0,71 (0,57 a 0,85)	0,71 (0,49 a 1,02)	0,79 (0,51 a 1,24)
<b>GLP1</b>	1,75 (0,2 a 13,5)	1,25 (1,06 a 1,53)	<b>GLP1</b>	1,05 (0,60 a 1,81)	1,85 (0,35 a 10,06)	1,78 (0,77 a 4,13)	1,13 (0,99 a 1,27)	0,89 (0,72 a 1,07)	0,89 (0,61 a 1,3)	0,99 (0,63 a 1,57)
<b>Insulina</b>	1,67 (0,18 a 13,75)	1,19 (0,68 a 2,13)	0,95 (0,55 a 1,66)	<b>Insulina</b>	1,77 (0,30 a 10,26)	1,72 (0,62 a 4,67)	1,07 (0,62 a 1,87)	0,85 (0,48 a 1,52)	0,85 (0,44 a 1,65)	0,94 (0,47 a 1,92)
<b>Meglitinida</b>	0,93 (0,11 a 7,11)	0,68 (0,13 a 3,62)	0,54 (0,10 a 2,85)	0,56 (0,10 a 3,31)	<b>Meglitinida</b>	0,98 (0,15 a 5,69)	0,61 (0,11 a 3,28)	0,48 (0,09 a 2,56)	0,49 (0,09 a 2,43)	0,54 (0,10 a 2,76)
<b>Metformina</b>	0,98 (0,1 a 8,68)	0,71 (0,31 a 1,62)	0,56 (0,24 a 1,29)	0,58 (0,21 a 1,62)	1,02 (0,18 a 6,62)	<b>Metformina</b>	0,63 (0,28 a 1,45)	0,50 (0,22 a 1,14)	0,50 (0,22 a 1,22)	0,55 (0,23 a 1,41)
<b>Placebo</b>	<b>1,56</b> <b>(0,18 a 11,84)</b>	<b>1,05</b> <b>(0,95 a 1,17)</b>	<b>0,87</b> <b>(0,81 a 0,94)</b>	<b>0,93</b> <b>(0,53 a 1,61)</b>	<b>1,65</b> <b>(0,31 a 8,92)</b>	<b>1,58</b> <b>(0,69 a 3,61)</b>	<b>Placebo</b>	<b>0,82</b> <b>(0,73 a 0,91)</b>	<b>0,79</b> <b>(0,55 a 1,14)</b>	<b>0,88</b> <b>(0,56 a 1,38)</b>
<b>SGLT2</b>	1,98 (0,23 a 15,24)	1,40 (1,17 a 1,76)	1,12 (0,93 a 1,38)	1,18 (0,66 a 2,09)	2,09 (0,39 a 11,39)	2,01 (0,88 a 4,56)	1,26 (1,1 a 1,47)	<b>SGLT2</b>	1,00 (0,69 a 1,45)	1,11 (0,71 a 1,76)
<b>Sulfonilureias</b>	1,98 (0,22 a 15,01)	1,40 (0,98 a 2,03)	1,12 (0,77 a 1,63)	1,17 (0,61 a 2,26)	2,06 (0,41 a 10,87)	2,02 (0,82 a 4,64)	1,26 (0,88 a 1,82)	1,00 (0,69 a 1,45)	<b>Sulfonilureias</b>	1,10 (0,75 a 1,62)
<b>TZD</b>	1,76 (0,2 a 14,14)	1,27 (0,81 a 1,98)	1,01 (0,64 a 1,59)	1,06 (0,52 a 2,13)	1,86 (0,36 a 10,26)	1,81 (0,71 a 4,43)	1,14 (0,73 a 1,78)	0,90 (0,57 a 1,41)	0,91 (0,62 a 1,33)	<b>TZD</b>



**Desfecho: acidente vascular cerebral**

	Ag-I	DPP4	GLP1	Insulina	Meglitinida	Metformina	Placebo	SGLT2	Sulfonilureias	TZD
<b>Ag-I</b>	<b>Ag-I</b> 0,10 (0,00 a 0,92)	0,10 (0,00 a 0,92)	0,09 (0,00 a 0,81)	0,03 (0,00 a 0,36)	0,20 (0,00 a 1,3)	0,12 (0,00 a 1,27)	0,10 (0,00 a 0,84)	0,08 (0,00 a 0,76)	0,09 (0,00 a 0,79)	0,06 (0,00 a 0,56)
<b>DPP4</b>	9,85 (1,09 a 233,15)	<b>DPP4</b> 0,87 (0,68 a 1,13)	0,87 (0,68 a 1,13)	0,32 (0,09 a 0,82)	1,91 (0,03 a 72,35)	1,20 (0,57 a 2,46)	0,95 (0,78 a 1,14)	0,84 (0,61 a 1,09)	0,94 (0,56 a 1,53)	0,60 (0,27 a 1,24)
<b>GLP1</b>	11,14 (1,23 a 261,78)	1,15 (0,89 a 1,48)	<b>GLP1</b> 0,37 (0,11 a 0,92)	0,37 (0,11 a 0,92)	2,16 (0,04 a 85,55)	1,37 (0,67 a 2,89)	1,09 (0,91 a 1,3)	0,97 (0,70 a 1,26)	1,09 (0,63 a 1,82)	0,69 (0,31 a 1,46)
<b>Insulina</b>	34,51 (2,78 a 893,25)	3,16 (1,23 a 10,55)	2,73 (1,08 a 9,35)	<b>Insulinas</b> 5,77 (0,11 a 248,04)	5,77 (0,11 a 248,04)	3,82 (1,18 a 14,86)	2,97 (1,15 a 10,02)	2,66 (1,00 a 9,19)	2,99 (1,01 a 10,3)	1,86 (0,57 a 7,52)
<b>Meglitinida</b>	5,11 (0,77 a 266,2)	0,52 (0,01 a 31,22)	0,46 (0,01 a 26,01)	0,17 (0,00 a 9,03)	<b>Meglitinida</b> 1,51 (0,03 a 65,35)	0,66 (0,02 a 37,49)	0,50 (0,01 a 28,77)	0,45 (0,01 a 25,57)	0,51 (0,01 a 30,29)	0,32 (0,01 a 18,28)
<b>Metformina</b>	8,44 (0,79 a 216,07)	0,83 (0,41 a 1,75)	0,73 (0,35 a 1,5)	0,26 (0,07 a 0,84)	1,51 (0,03 a 65,35)	<b>Metformina</b> 0,79 (0,39 a 1,64)	0,79 (0,39 a 1,64)	0,70 (0,34 a 1,46)	0,77 (0,33 a 1,81)	0,49 (0,17 a 1,37)
<b>Placebo</b>	<b>10,37</b> <b>(1,19 a 241,68)</b>	<b>1,06</b> <b>(0,88 a 1,29)</b>	<b>0,89</b> <b>(0,78 a 1,01)</b>	<b>0,34</b> <b>(0,10 a 0,87)</b>	<b>2,02</b> <b>(0,03 a 76,31)</b>	<b>1,26</b> <b>(0,61 a 2,59)</b>	<b>Placebo</b> <b>0,89</b> <b>(0,69 a 1,08)</b>	<b>0,89</b> <b>(0,69 a 1,08)</b>	<b>0,99</b> <b>(0,59 a 1,62)</b>	<b>0,26</b> <b>(0,04 a 1,83)</b>
<b>SGLT2</b>	11,79 (1,31 a 269,14)	1,18 (0,92 a 1,64)	1,03 (0,79 a 1,43)	0,38 (0,11 a 1,00)	2,23 (0,04 a 80,29)	1,43 (0,69 a 2,92)	1,12 (0,93 a 1,44)	<b>SGLT2</b> 1,12(0,66 a 1,84)	1,12(0,66 a 1,84)	0,71 (0,33 a 1,53)
<b>Sulfonilureias</b>	10,72 (1,27 a 236,93)	1,06 (0,65 a 1,79)	0,92 (0,55 a 1,58)	0,33 (0,10 a 0,99)	1,96 (0,03 a 74,22)	1,29 (0,55 a 3,01)	1,01 (0,62 a 1,68)	0,89 (0,54 a 1,51)	<b>Sulfonilureais</b> 1,6 (0,82 a 3,08)	0,63 (0,32 a 1,22)
<b>TZD</b>	17,10 (1,78 a 391,47)	1,67 (0,8 a 3,64)	1,46 (0,68 a 3,23)	0,54 (0,13 a 1,76)	3,12 (0,05 a 115,49)	2,06 (0,73 a 5,72)	1,58 (0,77 a 3,49)	1,42 (0,65 a 3,06)	1,6 (0,82 a 3,08)	<b>TZD</b>



**Desfecho: infarto agudo do miocárdio**

	<b>Ag-I</b>	<b>DPP4</b>	<b>GLP1</b>	<b>Insulina</b>	<b>Meglitinida</b>	<b>Metformina</b>	<b>Placebo</b>	<b>SGLT2</b>	<b>Sulfonilureias</b>	<b>TZD</b>
<b>Ag-I</b>	<b>Ag-I</b> 1,13 (0,22 a 7,46)	1,13 (0,22 a 7,46)	1,06 (0,20 a 6,98)	1,11 (0,18 a 8,09)	0,39 (0,01 a 3,99)	1,08 (0,14 a 10,56)	1,07 (0,2 a 6,87)	0,83 (0,15 a 5,58)	1,07 (0,21 a 7,07)	0,85 (0,16 a 6,63)
<b>DPP4</b>	0,89 (0,13 a 4,61)	<b>DPP4</b> 1,07 (0,89 a 1,31)	0,94 (0,76 a 1,13)	0,97 (0,47 a 1,99)	0,34 (0,01 a 2,84)	0,98 (0,25 a 3,34)	0,95 (0,78 a 1,09)	0,74 (0,55 a 0,91)	0,95 (0,64 a 1,4)	0,76 (0,44 a 1,31)
<b>GLP1</b>	0,94 (0,14 a 5,02)	1,07 (0,89 a 1,31)	<b>GLP1</b> 1,04 (0,51 a 2,11)	1,04 (0,51 a 2,11)	0,37 (0,01 a 3,04)	1,06 (0,27 a 3,6)	1,01 (0,86 a 1,14)	0,80 (0,6 a 0,97)	1,02 (0,68 a 1,5)	0,82 (0,46 a 1,4)
<b>Insulina</b>	0,9 (0,12 a 5,62)	1,04 (0,5 a 2,11)	0,96 (0,47 a 1,96)	<b>Insulina</b> 1,00 (0,23 a 4,72)	0,35 (0,01 a 3,49)	1,00 (0,21 a 4,28)	0,97 (0,47 a 1,96)	0,76 (0,36 a 1,56)	0,98 (0,44 a 2,17)	0,78 (0,32 a 1,89)
<b>Meglitinida</b>	2,54 (0,25 a 99,71)	2,92 (0,35 a 101,66)	2,74 (0,33 a 96,38)	2,86 (0,29 a 115,91)	<b>Meglitinida</b> 2,89 (0,24 a 116,32)	2,89 (0,24 a 116,32)	2,75 (0,33 a 94,73)	2,16 (0,26 a 74,01)	2,77 (0,34 a 99,09)	2,21 (0,25 a 83,01)
<b>Metformina</b>	0,93 (0,09 a 7,38)	1,02 (0,3 a 4,02)	0,95 (0,28 a 3,77)	1,00 (0,23 a 4,72)	0,35 (0,01 a 4,14)	<b>Metformina</b> 1,04 (0,26 a 3,52)	0,96 (0,28 a 3,81)	0,75 (0,22 a 2,96)	0,97 (0,27 a 4,04)	0,78 (0,20 a 3,52)
<b>Placebo</b>	<b>0,94</b> <b>(0,15 a 4,97)</b>	<b>0,99</b> <b>(0,88 a 1,11)</b>	<b>0,96</b> <b>(0,88 a 1,04)</b>	<b>1,03</b> <b>(0,51 a 2,13)</b>	<b>0,36</b> <b>(0,01 a 2,99)</b>	<b>1,04</b> <b>(0,26 a 3,52)</b>	<b>Placebo</b> <b>0,79</b> <b>(0,64 a 0,92)</b>	<b>0,79</b> <b>(0,64 a 0,92)</b>	<b>1,01</b> <b>(0,70 a 1,47)</b>	<b>0,81</b> <b>(0,47 a 1,38)</b>
<b>SGLT2</b>	1,20 (0,18 a 6,56)	1,35 (1,09 a 1,82)	1,26 (1,03 a 1,67)	1,32 (0,64 a 2,77)	0,46 (0,01 a 3,87)	1,34 (0,34 a 4,53)	1,27 (1,08 a 1,57)	<b>SGLT2</b> 1,29 (0,87 a 1,93)	1,29 (0,87 a 1,93)	1,04 (0,59 a 1,80)
<b>Sulfonilureias</b>	0,93 (0,14 a 4,80)	1,06 (0,71 a 1,55)	0,98 (0,67 a 1,46)	1,02 (0,46 a 2,25)	0,36 (0,01 a 2,92)	1,03 (0,25 a 3,71)	0,99 (0,68 a 1,43)	0,77 (0,52 a 1,15)	<b>Sulfonilureias</b> 1,25 (0,76 a 2,07)	0,80 (0,48 a 1,31)
<b>TZD</b>	1,18 (0,15 a 6,45)	1,32 (0,76 a 2,30)	1,23 (0,71 a 2,16)	1,29 (0,53 a 3,11)	0,45 (0,01 a 3,95)	1,29 (0,28 a 4,9)	1,23 (0,73 a 2,14)	0,96 (0,55 a 1,7)	1,25 (0,76 a 2,07)	<b>TZD</b>



**Desfecho: Major Adverse Cardiac Events**

	DPP4	GLP1	Insulina	Metformina	Placebo	SGLT2	Sulfonilureias	TZD
<b>DPP4</b>	<b>DPP4</b> 0,94 (0,81 a 1,09)	0,94 (0,81 a 1,09)	1,34 (0,33 a 6,62)	0,51 (0,11 a 1,84)	1,00 (0,89 a 1,11)	0,86 (0,72 a 1,01)	1,77 (1,07 a 2,97)	1,66 (0,92 a 2,97)
<b>GLP1</b>	1,06 (0,92 a 1,23)	<b>GLP1</b> 1,06 (0,92 a 1,23)	1,43 (0,36 a 6,95)	0,54 (0,12 a 1,94)	1,07 (0,96 a 1,16)	0,92 (0,78 a 1,06)	1,89 (1,12 a 3,21)	1,76 (0,97 a 3,2)
<b>Insulina</b>	0,75 (0,15 a 3,01)	0,70 (0,14 a 2,78)	<b>Insulina</b> 0,75 (0,15 a 3,01)	0,37 (0,04 a 2,49)	0,75 (0,15 a 2,98)	0,64 (0,13 a 2,55)	1,31 (0,25 a 5,74)	1,22 (0,24 a 5,52)
<b>Metformina</b>	1,98 (0,54 a 8,91)	1,86 (0,52 a 8,24)	2,72 (0,40 a 22,32)	<b>Metformina</b> 1,99 (0,55 a 8,85)	1,99 (0,55 a 8,85)	1,71 (0,47 a 7,53)	3,50 (0,89 a 16,55)	3,30 (0,81 a 15,99)
<b>Placebo</b>	<b>0,99</b> (0,91 a 1,07)	<b>0,93</b> (0,88 a 0,99)	<b>1,34</b> (0,34 a 6,56)	<b>0,25</b> (0,05 a 1,26)	<b>Placebo</b> 1,16 (1,03 a 1,32)	<b>0,86</b> (0,79 a 0,94)	<b>1,77</b> (1,06 a 2,99)	<b>1,65</b> (0,91 a 2,99)
<b>SGLT2</b>	1,16 (0,99 a 1,39)	1,09 (0,94 a 1,28)	1,56 (0,39 a 7,6)	0,58 (0,13 a 2,11)	1,16 (1,03 a 1,32)	<b>SGLT2</b> 2,06 (1,21 a 3,55)	2,06 (1,21 a 3,55)	1,93 (1,06 a 3,52)
<b>Sulfonilureias</b>	0,57 (0,34 a 0,94)	0,53 (0,31 a 0,89)	0,76 (0,17 a 3,98)	0,29 (0,06 a 1,13)	0,56 (0,33 a 0,95)	0,49 (0,28 a 0,83)	<b>Sulfonilureias</b> 0,94 (0,70 a 1,26)	0,94 (0,70 a 1,26)
<b>TZD</b>	0,60 (0,34 a 1,08)	0,57 (0,31 a 1,03)	0,82 (0,18 a 4,23)	0,30 (0,06 a 1,24)	0,60 (0,33 a 1,10)	0,52 (0,28 a 0,95)	1,07 (0,79 a 1,42)	<b>TZD</b>



**Desfecho: progressão de doença renal**

	<b>DPP4</b>	<b>GLP1</b>	<b>Metformina</b>	<b>Placebo</b>	<b>SGLT2</b>	<b>Sulfonilureias</b>	<b>TZD</b>
<b>DPP4</b>	<b>DPP4</b> 0,68 (0,31 a 1,35)	0,68 (0,31 a 1,35)	1,16 (0,43 a 3,04)	0,82 (0,48 a 1,32)	0,69 (0,39 a 1,32)	0,68 (0,31 a 1,57)	0,68 (0,24 a 2,26)
<b>GLP1</b>	1,48 (0,74 a 3,22)	<b>GLP1</b> 0,58 (0,22 a 1,52)	1,73 (0,66 a 4,65)	1,23 (0,72 a 2,08)	1,03 (0,58 a 2,11)	1,00 (0,45 a 2,64)	1,01 (0,35 a 3,69)
<b>Metformina</b>	0,86 (0,33 a 2,35)	0,58 (0,22 a 1,52)	<b>Metformina</b> 1,41 (0,61 a 3,25)	0,71 (0,31 a 1,64)	0,60 (0,26 a 1,53)	0,59 (0,22 a 1,78)	0,59 (0,18 a 2,33)
<b>Placebo</b>	1,22 (0,76 a 2,08)	0,80 (0,69 a 0,92)	1,41 (0,61 a 3,25)	<b>Placebo</b> 0,85 (0,60 a 1,29)	0,85 (0,60 a 1,29)	0,83 (0,43 a 1,78)	0,83 (0,33 a 2,56)
<b>SGLT2</b>	1,45 (0,76 a 2,55)	0,97 (0,47 a 1,73)	1,67 (0,65 a 3,85)	1,18 (0,78 a 1,68)	<b>SGLT2</b> 0,97 (0,55 a 1,82)	0,97 (0,55 a 1,82)	0,98 (0,39 a 2,76)
<b>Sulfonilureias</b>	1,48 (0,64 a 3,20)	1,00 (0,38 a 2,20)	1,70 (0,56 a 4,56)	1,21 (0,56 a 2,34)	1,03 (0,55 a 1,83)	<b>Sulfonilureias</b> 0,99 (0,44 a 2,11)	1,01 (0,47 a 2,26)
<b>TZD</b>	1,47 (0,44 a 4,20)	0,99 (0,27 a 2,84)	1,69 (0,43 a 5,65)	1,21 (0,39 a 3,07)	1,02 (0,36 a 2,57)	0,99 (0,44 a 2,11)	<b>TZD</b>



**Desfecho: hipoglicemia grave**

	<b>DPP4</b>	<b>GLP1</b>	<b>Insulina</b>	<b>Meglitinida</b>	<b>Metformina</b>	<b>Placebo</b>	<b>SGLT2</b>	<b>Sulfonilureias</b>	<b>TZD</b>
<b>DPP4</b>	<b>DPP4</b>	0,83 (0,60 a 1,24)	0,93 (0,52 a 1,67)	1,79 (0,50 a 6,48)	0,75 (0,28 a 2,02)	0,82 (0,65 a 1,04)	0,62 (0,42 a 0,88)	2,68 (1,72 a 4,22)	0,39 (0,13 a 1,06)
<b>GLP1</b>	1,21 (0,81 a 1,67)	<b>GLP1</b>	1,12 (0,63 a 1,93)	2,16 (0,58 a 7,87)	0,91 (0,32 a 2,38)	0,99 (0,70 a 1,28)	0,75 (0,45 a 1,13)	3,22 (1,84 a 5,37)	0,47 (0,15 a 1,24)
<b>Insulina</b>	1,08 (0,60 a 1,93)	0,89 (0,52 a 1,59)	<b>Insulina</b>	1,93 (0,49 a 7,71)	0,81 (0,26 a 2,45)	0,88 (0,50 a 1,54)	0,67 (0,34 a 1,27)	2,87 (1,43 a 5,83)	0,42 (0,12 a 1,28)
<b>Meglitinida</b>	0,56 (0,15 a 2,00)	0,46 (0,13 a 1,73)	0,52 (0,13 a 2,06)	<b>Meglitinida</b>	0,42 (0,13 a 1,24)	0,46 (0,13 a 1,61)	0,34 (0,10 a 1,24)	1,50 (0,42 a 5,33)	0,22 (0,04 a 1,05)
<b>Metformina</b>	1,33 (0,50 a 3,51)	1,10 (0,42 a 3,11)	1,23 (0,41 a 3,78)	2,3 (0,81 a 7,61)	<b>Metformina</b>	1,09 (0,41 a 2,79)	0,82 (0,30 a 2,16)	3,55 (1,29 a 9,66)	0,52 (0,12 a 2,06)
<b>Placebo</b>	1,23 (0,97 a 1,54)	1,01 (0,78 a 1,43)	1,14 (0,65 a 1,99)	2,18 (0,62 a 7,86)	0,92 (0,36 a 2,42)	<b>Placebo</b>	0,76 (0,53 a 1,04)	3,27 (2,09 a 5,22)	0,48 (0,16 a 1,28)
<b>SGLT2</b>	1,61 (1,14 a 2,36)	1,34 (0,89 a 2,23)	1,49 (0,79 a 2,95)	2,91 (0,80 a 10,44)	1,22 (0,46 a 3,32)	1,32 (0,96 a 1,87)	<b>SGLT2</b>	4,31 (2,71 a 7,09)	0,63 (0,20 a 1,77)
<b>Sulfonilureias</b>	0,37 (0,24 a 0,58)	0,31 (0,19 a 0,54)	0,35 (0,17 a 0,70)	0,67 (0,19 a 2,38)	0,28 (0,10 a 0,78)	0,31 (0,19 a 0,48)	0,23 (0,14 a 0,37)	<b>Sulfonilureias</b>	0,15 (0,05 a 0,39)
<b>TZD</b>	2,55 (0,95 a 7,77)	2,11 (0,81 a 6,47)	2,37 (0,78 a 8,24)	4,62 (0,95 a 23,35)	1,92 (0,48 a 8,23)	2,08 (0,78 a 6,33)	1,57 (0,57 a 4,94)	6,81 (2,55 a 20,55)	<b>TZD</b>





## **ANEXO 6. ESTRATÉGIA DE BUSCA COMPLETA PARA A IDENTIFICAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS QUE COMPARARAM OS DIFERENTES MEDICAMENTOS DA CLASSE SGLT2 DE MANEIRA**

### PubMed (MEDLINE):

1 (((("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields] OR "metanalysis"))) OR (("systematic review") OR (((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])))

2 (((((empagliflozin OR canagliflozin OR dapagliflozin))) OR (((2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol)[Supplementary Concept] OR (dapagliflozin) OR ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6- (hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol) OR (forxiga) OR (BMS 512148) OR (BMS512148) OR (BMS-512148) OR (Farxiga) OR Canagliflozin[MeSH] OR (Invokana) OR (Canagliflozin Hemihydrate) OR (Canagliflozin, Anhydrous) OR (1-(Glucopyranosyl)-4-methyl-3-(5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl)benzene - T777973) OR (Sulisent) OR (Prominad) OR (empagliflozin)[Supplementary Concept] OR (1-chloro-4-(glucopyranos-1-yl)-2-(4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl)benzene) OR (BI 10773) OR (BI10773) OR (BI-10773) OR (Jardiance)))) OR (((Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors)[MeSH] OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors) OR (SGLT2 Inhibitors) OR (SGLT-2 Inhibitors) OR (SGLT 2 Inhibitors) OR (Gliflozins)))

3 #1 AND #2



## ANEXO 7. AVALIAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS PELA FERRAMENTA AMSTAR 2

Questões AMSTAR 2	Azharuddin, 2018	Cheng, 2018	Guo, 2018	Li, 2018	Milder, 2018	Puckrin, 2018	Seidu, 2018	Tang, 2018	Toyama, 2019	Usman, 2018	Zhang, 2018
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Parcialmente	Parcialmente	Sim	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim



9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim



<i>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----



## ANEXO 8. ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor, ano	Título
<b>Azharuddin, 2018</b>	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review and Bayesian network metaanalysis of randomized controlled trials
<b>Cheng, 2018</b>	Risk of bone fracture associated with sodium–glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials
<b>Guo, 2018</b>	SGLT2 inhibitors and stroke risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis
<b>Li, 2018</b>	Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials
<b>Milder, 2019</b>	Combination Therapy with an SGLT2 Inhibitor as Initial Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis
<b>Puckrin, 2018</b>	SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
<b>Seidu, 2018</b>	SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis
<b>Tang, 2018</b>	Meta-analysis of the association between sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of skin cancer among patients with type 2 diabetes
<b>Toyama, 2019</b>	Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis
<b>Usman, 2018</b>	Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis
<b>Zhang, 2018</b>	Cardiovascular Safety, Long-Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis

## ANEXO 9. ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NO PUBMED PARA UTILIDADES

Identificador	Estratégia de busca
<b>#1 CI</b>	"Myocardial Ischemia"[Mesh] OR "Ischemia, Myocardial" OR "Ischemias, Myocardial" OR "Myocardial Ischemias" OR "Ischemic Heart Disease" OR "Heart Disease, Ischemic" OR "Disease, Ischemic Heart" OR "Diseases, Ischemic Heart" OR "Heart Diseases, Ischemic" OR "Ischemic Heart Diseases"
<b>#2 IAM</b>	"Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Myocardial Infarction" OR "Infarction, Myocardial" OR "Infarctions, Myocardial" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Stroke, Cardiovascular" OR "Strokes, Cardiovascular" OR "Heart Attack" OR "Heart



	Attacks" OR "Myocardial Infarct" OR "Infarct, Myocardial" OR "Infarcts, Myocardial" OR "Myocardial Infarcts"
<b>#3 ICC</b>	"Heart Failure"[Mesh] OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure"
<b>#4 AVC</b>	"Stroke"[Mesh] OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA (Cerebrovascular Accident)" OR "CVAs (Cerebrovascular Accident)" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Apoplexy, Cerebrovascular" OR "Vascular Accident, Brain" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Vascular Accidents, Brain" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Stroke, Cerebrovascular" OR "Strokes, Cerebrovascular" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Stroke, Cerebral" OR "Strokes, Cerebral" OR "Stroke, Acute" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Strokes, Acute" OR "Cerebrovascular Accident, Acute" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Cerebrovascular Accidents, Acute"
<b>#5 Amputação</b>	"Amputation"[Mesh] OR "Amputation" OR "Amputations"
<b>#6 Cegueira</b>	"Blindness"[Mesh] OR "Blindness" OR "Blindness, Acquired" OR "Acquired Blindness" OR "Blindness, Monocular" OR "Monocular Blindness" OR "Blindness, Hysterical" OR "Hysterical Blindness" OR "Blindness, Transient" OR "Transient Blindness" OR "Blindness, Legal" OR "Legal Blindness" OR "Amaurosis" OR "Amauroses" OR "Blindness, Complete" OR "Complete Blindness"
<b>#7 IRA</b>	"Acute Kidney Injury"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury" OR "Acute Kidney Injuries" OR "Kidney Injuries, Acute" OR "Kidney Injury, Acute" OR "Acute Renal Injury" OR "Acute Renal Injuries" OR "Renal Injuries, Acute" OR "Renal Injury, Acute" OR "Renal Insufficiency, Acute" OR "Acute Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Acute" OR "Acute Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Acute" OR "Acute Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Acute" OR "Acute Kidney Insufficiency" OR "Kidney Failure, Acute" OR "Acute Kidney Failures" OR "Kidney Failures, Acute" OR "Acute Renal Failure" OR "Acute Renal Failures" OR "Renal Failures, Acute" OR "Renal Failure, Acute" OR "Acute Kidney Failure"
<b>#8 IRCT</b>	"Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic" OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD" OR "Renal Dialysis"[Mesh] OR "Renal Dialysis" OR "Renal



	Dialyses" OR "Dialysis, Renal" OR "Dialyses, Renal" OR "Hemodialysis" OR "Hemodialyses" OR "Dialysis, Extracorporeal" OR "Dialyses, Extracorporeal" OR "Extracorporeal Dialyses" OR "Extracorporeal Dialysis"
<b>#9 Utilidade</b>	(((((utility or utilities))) OR (((Utility OR utilities) AND (health or score OR index OR preference OR value OR values OR weight OR weights OR "health state" OR health-state OR "health related" OR "health-related"))))) OR ((("utility-score" OR "utility-preference" OR "utility-value" OR "utility-weight" OR "health-state-utility" OR "health-state-utilities" OR "health-utility-index" OR "health-utility-index" OR "health related utility" OR "health-related utility" OR "health-related-utility" OR "health related utilities" OR "health-related utilities" OR "health-related-utilities")) OR (((("time-trade-off" or "time trade-off" or "TTO")))) OR (((("standard gamble" OR "standard-gamble" OR "SG")))) OR (((("EQ-5D" or "EQ5D" or "EQ 5D" or "EuroQoL-5D" or "EuroQoL 5D" or "EuroQoL-five dimensions" or "EuroQoL five dimensions")))) OR (((("SF-6D" or "SF6D" or "SF 6D" or "short form-6D" or "short form 6D" or "short-form six-dimensions" OR "short form six dimensions" OR "short form-six dimensions")))) OR (((("quality of well being scale" OR "quality of well-being scale" OR "QWB")))) OR (((("quality of well being scale self administered" OR "quality of well-being scale self-administered" OR "QWB-SA")))) OR (((("cost-utility" OR "cost utility")))) OR (((("health utilities index" OR "HUI2" OR "HUI-2" OR "HUI-II" OR "HUI3" OR "HUI-3" OR "HUI-III")))) OR (((("quality-adjusted life-year" OR "quality adjusted life year" OR "QALY*")))) OR (((("health related quality of life" OR "hrql" OR "hrqol" OR "hql" OR "sf 36" OR "sf thirtysix" OR "sf thirty six" OR "short form 36" OR "short form thirty six" OR "short form thirtysix" OR "shortform 36" OR "shortform thirty six" OR "shortform thirty six" OR "sf36"))))
<b>#10 Brasil</b>	"Brazil"[Mesh] OR "Brazil" OR "Brazilian" OR "Brasil" OR "Brasileiro" OR "Brazilian-state" OR "Brazilian state" OR "Brazilian province"
<b>#11 Busca CI</b>	#1 AND #9 AND #10
<b>#12 Busca IAM</b>	#2 AND #9 AND #10
<b>#13 Busca ICC</b>	#3 AND #9 AND #10
<b>#14 Busca AVC</b>	#4 AND #9 AND #10
<b>#15 Busca Amputação</b>	#5 AND #9 AND #10
<b>#16 Busca Cegueira</b>	#6 AND #9 AND #10
<b>#17 Busca IRA</b>	#7 AND #9 AND #10
<b>#18 Busca IRCT</b>	#8 AND #9 AND #10

CI: Cardiopatia isquêmica; IAM: Infarto agudo do miocárdio; ICC: Insuficiência cardíaca crônica; AVC: Acidente vascular cerebral; IRA: Insuficiência renal aguda; IRCT: Insuficiência renal crônica terminal.



## 1. Efeitos desejáveis

Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados desejáveis

### EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- **Metanálise em rede** mostrou que o uso de medicamentos da classe SGLT2 foram superiores a sulfonilureias para o desfecho eventos clínicos cardiovasculares maiores (major adverse cardiac events - MACE) (RR 0,49, IC 95% 0,28 a 0,83) e hipoglicemia grave (RR 0,23, IC 95% 0,14 a 0,37) (Tabela abaixo).
- Diferenças não significativas indicando superioridade de SGLT2 também foram observadas para os desfechos hemoglobina glicada, mortalidade e acidente vascular cerebral (AVC) em comparação a sulfonilureias e insulinas (Tabela abaixo).

Desfecho	Intervenção	n total (estudos)	Taxa de eventos	Dif.médias ou RR (IC 95%)	Qualidade da evidência
HbA1c	SGLT2	15325 (51)	-	-0.13	Baixa
	Sulfonilureias	10898 (46)		(-0.25 a -0.02)	
Morte	SGLT2	23245 (31)	7,21%	1.00	Baixa
	Sulfonilureias	12121 (19)	0,76%	(0.69 a 1.45)	
AVC	SGLT2	18660 (19)	3,78%	0.89	Baixa
	Sulfonilureias	8040 (14)	0,53%	(0.54 a 1.51)	
IAM	SGLT2	22432 (28)	2,14%	0.77	Baixa
	Sulfonilureias	9719 (18)	0,60%	(0.52 a 1.15)	
MACE	SGLT2	10482 (2)	9,83%	0.49	Baixa
	Sulfonilureias	3142 (3)	4,61%	(0.28 a 0.83)	
Progressão da doença renal	SGLT2	15515 (17)	3,58%	1.03	Baixa
	Sulfonilureias	4147 (6)	7,33%	(0.55 a 1.83)	
Hipoglicemia grave	SGLT2	14440 (23)	0,90%	0.23	Moderada
	Sulfonilureias	7373 (16)	1,45%	(0.14 a 0.37)	

- Nos **ensaios clínicos randomizados (ECR) pivotais**, empagliflozina foi superior ao uso de tratamento padrão para os desfechos
  - Mortalidade (HR 0,68, IC 95% 0,57 a 0,82; com redução absoluta de 26 óbitos por 1000),
  - MACE (HR 0,86, IC 95% 0,74 a 0,99; com redução absoluta de 16 eventos por 1000),
  - Morte por doença cardiovascular (HR 0,62, IC 95% 0,49 a 0,77; com redução absoluta de 22 óbitos por 1000),
  - Hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,65, IC 95% 0,50 a 0,85; com redução absoluta de 14 eventos por 1000),
  - Doença renal (HR 0,54, IC 95% 0,40 a 0,75).
- Nestes ECR, dapagliflozina foi superior a ao tratamento padrão para os desfechos
  - Hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,73, IC 95% 0,61 a 0,88),
  - Doença renal (HR 0,53, IC 95% 0,43 a 0,66).
- Nestes estudos, pacientes com 65 anos ou mais e/ou alto risco cardiovascular apresentam benefício maior.
- Tratamento com SGLT2 está associado a perda de peso (diferença de média -2,99 kg, IC95% -2,34 a -3,64 kg).
- **Análise de revisões sistemáticas** disponíveis na literatura mostrou que não houve diferença significativa entre os diferentes representantes da classe.

## 2. Efeitos indesejáveis

Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados indesejáveis?





#### EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- **Ensaio clínico randomizado pivotais** sugerem um maior risco de amputação e fraturas em pacientes tratados com canaglifozina (1,5 fraturas a cada 100 pacientes/ano vs. 1.1 a cada 100 pacientes/ano em uso de placebo).
- A administração de SGLT2 pode estar associada ao aumento de infecções do trato genitourinário (8,8% vs 6,1% no grupo controle), ocorrência de candidíase vulvovaginal (9,5% vs 2,6% no grupo controle).
- Foram reportados 12 casos de gangrena de Fournier (fasciíte necrosante) em pacientes que utilizavam um inibidor de SGLT2 entre 2013 e 2018 nos Estados Unidos. Apesar de consistir de evento grave, sua frequência é bastante baixa considerando o seu uso por pacientes nesse período. A fim de conhecimento, em 2017, estima-se que 1,7 milhões de pacientes receberam uma prescrição de um inibidor de SGLT2 de farmácias de varejo ambulatorial dos EUA.

#### 3. Recursos necessários

Quão grande são os requisitos de recursos (custos)?

#### EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Foi realizada estimativa do impacto orçamentário para 5 anos (entre 2019 e 2023) considerando taxa de incorporação de 40% a 90% ao longo do período, em seis diferentes cenários.
- Considerando o custo da Dapagliflozina 10mg: R\$ 932,40 (Forxiga® 10mg, PMVG 0% CMED)
- Caso o medicamento seja incorporado na atenção especializada, espera-se que o impacto orçamentário seja menor.

Cenários de incorporação		1º ano de adoção	Total de 5 anos
<b>Primeira intensificação</b>	Cenário 1. <i>Pacientes diabéticos acima dos 35 anos</i>	R\$ 993.159.959	R\$ 8.850.080.120
	Cenário 2. <i>pacientes diabéticos com doença cardiovascular</i>	R\$ 172.723.471	R\$ 1.539.144.368
	Cenário 3. <i>pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular</i>	R\$ 82.829.540	R\$ 738.096.682
<b>Segunda intensificação</b>	Cenário 4. <i>Pacientes diabéticos acima dos 35 anos</i>	R\$ 117.215.308	R\$ 1.110.650.183
	Cenário 5. <i>pacientes diabéticos com doença cardiovascular</i>	R\$ 20.385.271	R\$ 193.156.553
	Cenário 6. <i>pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular</i>	R\$ 9.775.756	R\$ 92.628.225

#### 4. Custo efetividade

A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

#### EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

**Custo anual estimado por paciente:** Dapagliflozina 10mg: R\$ 932,40 (considerando a dapagliflozina - Forxiga® 10mg, PMVG 0% CMED).

- Intervenção:
  - Primeira intensificação: Metformina + Dapagliflozina
  - Segunda intensificação: Metformina + Glibenclamida + Dapagliflozina
- Comparador:



- Primeira intensificação: Metformina + sulfonilureia
- Segunda intensificação: Metformina + sulfonilureia + insulina NPH

**Razão de custo-efetividade incremental:** A avaliação foi realizada contra os medicamentos disponíveis atualmente no SUS, além de os análogos de GLP1, medicamento não incorporado no SUS mas que também mostrou benefício em desfechos clínicos. Abaixo são apresentados os valores da análise principal, que considerou o valor de dapagliflozina 10mg PMVG 0%.

Cenários de incorporação		QALY incremental	Custo Incremental	RCEI (R\$/QALY)
Primeira intensificação	<i>Cenário 1. pacientes diabéticos acima dos 35 anos</i>	0,563	R\$ 12.130,00	21.525,00
	<i>Cenário 2. pacientes diabéticos com doença cardiovascular</i>	0,420	R\$ 11.118,00	26.511,00
	<i>Cenário 3. pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular</i>	0,335	R\$ 8.156,00	24.350,00
Segunda intensificação	<i>Cenário 4. pacientes diabéticos acima dos 35 anos</i>	0,536	R\$ 8.544,93	21.538,00
	<i>Cenário 5. pacientes diabéticos com doença cardiovascular</i>	0,637	R\$ 8.233,00	26.537,94
	<i>Cenário 6. pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular</i>	0,306	R\$ 5.866,00	24.385,00

## 5. Viabilidade

A intervenção é viável para implementar?

### EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Medicamentos da classe SGLT2 são de uso oral, com ampla aceitação entre pacientes e fácil prescrição, especialmente se comparados as insulinas, as quais necessitam maior detalhamento na prescrição e cuidado durante o armazenamento (refrigeração).
- Aceitação dos pacientes será maior em relação ao uso de insulina, especialmente por esta se tratar de medicamento injetável e com difícil armazenamento.
- É esperado que o paciente esteja em tratamento otimizado em relação ao uso de hipoglicemiantes.