Nota Técnica 318235

Data de conclusão: 27/02/2025 15:22:51

Paciente

Idade: 81 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 318235

CID: E10 - Diabetes mellitus insulino-dependente

Diagnóstico: diabetes mellitus insulino-dependente

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DAPAGLIFLOZINA

Via de administração: VO

Posologia: dapagliflozina 10 mg comprimido. Tomar 1 comprimido ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DAPAGLIFLOZINA

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide tabela CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DAPAGLIFLOZINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DAPAGLIFLOZINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DAPAGLIFLOZINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A dapagliflozina é um antidiabético oral que inibe a ação do transportador SGLT2 (do inglês, sodium glucose linked transporter) nos túbulos proximais dos rins. Essa inibição promove maior excreção de glicose urinária, reduzindo a glicemia, promovendo perda de peso e reduzindo a retenção de fluidos. Esta classe apresenta baixo risco de hipoglicemia e pode ser combinada com todas as outras classes de antidiabéticos orais, e também com insulina (6).
Diversos ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas compararam o uso da dapagliflozina em relação ao uso de placebo, consolidando a capacidade deste medicamento em reduzir de forma consistente os níveis de HbA1c. Estes estudos convergem para o achado de que este medicamento tem potencial de reduzir cerca de 0,5% a 0,7% dos níveis de HbA1c (7–9).
O DECLARE-TIMI 58 foi um grande ensaio que avaliou desfechos cardiovasculares associados ao uso de dapagliflozina (10). Neste estudo, pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular foram designados para receber dapagliflozina ou placebo (os demais hipoglicemiantes do esquema terapêutico eram prescritos conforme decisão do médico assistente). Dois desfechos primários foram avaliados: a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) e a ocorrência de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Foram avaliados 17.160 pacientes, sendo que 10.186 deles já apresentavam doença cardiovascular. Esses indivíduos foram acompanhados por 4 anos. O uso de dapagliflozina não diminuiu a taxa de eventos cardiovasculares maiores: 8,8% no grupo dapagliflozina e 9,4% no grupo placebo (HR 0,93; IC95% 0,84 a 1,03; P=0,17). Em relação ao desfecho de morte cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca, a dapagliflozina demonstrou benefício: 4,9% no grupo dapagliflozina e 5,8% no grupo placebo (HR 0,83; IC95% 0,73 a 0,95; P=0,005). Esta diferença se deu pela redução nas internações por insuficiência cardíaca (HR 0,73; IC95% 0,61 a 0,88), não havendo diferença em morte cardiovascular (HR 0,98; IC95% 0,82 a 1,17). Cabe ressaltar que este estudo foi desenhado para avaliar a segurança cardiovascular da dapagliflozina (estudo de não inferioridade) e que o braço de comparação não era constituído de medicamento ativo e sim de placebo. Estas duas limitações são importantes e não permitem inferir que a dapagliflozina é superior a outros medicamentos para tratamento do DM2.
Subanálise do estudo DECLARE-TIMI constatou que em pacientes com mais de 65 anos de idade o uso de dapagliflozina reduziu desfecho de morte por causa cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,77; IC95% 0,63 a 0,94) (11). Ainda sobre avaliação de desfechos cardiovasculares, a metanálise de Tager et al. (2020) avaliou 64 estudos sobre o uso de dapagliflozina, demonstrando resultados similares ao do estudo DECLARE-TIMI: redução de complicações associadas à insuficiência cardíaca, mas sem reduzir desfechos cardiovasculares maiores ou morte por todas as causas (12).
Sobre efeitos adversos, há aumento de risco de infecções urinárias e genitais com o uso de dapagliflozina. Por causar glicosúria e por apresentar um efeito de diurese osmótica, pode

causar hipotensão em alguns pacientes principalmente em idosos e pacientes com TFG < 60 ml/min/1,73m². Como este medicamento depende diretamente do bom funcionamento renal para conseguir agir nos túbulos proximais, perde-se a eficácia em caso de TFG <45 mL/min/1,73m², não sendo recomendado o seu uso nestes casos, e devendo haver suspensão do tratamento em casos de TFG < 30 mL/min/1,73m² (6,10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
DAPAGLIFLOZINA	10 MG COM REV13 CT BL AL AL X 30		R$ 80,55	R$ 1.047,15

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A dapagliflozina comercializada no Brasil e com registro de preço na tabela CMED é fabricada pelo laboratório AstraZeneca do Brasil Ltda, sob o nome comercial Forxiga®? e como medicamento genérico. Em consulta à tabela CMED em abril de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.
Um primeiro relatório da CONITEC avaliou o impacto orçamentário da incorporação dos inibidores de SGLT2 (empaglifozina ou dapaglifozina) em diferentes cenários (13). Frente aos resultados, a CONITEC na época, deliberou incorporar apenas a dapagliflozina para pacientes com mais de 65 anos, com doença cardiovascular estabelecida e que não tenham obtido controle adequado com uso de metformina e sulfonilureia. Posteriormente, em relatório mais recente, foi deliberado a ampliação de uso para indivíduos com idade entre 40 e 64 anos, com necessidade de segunda intensificação de tratamento para DM2 e alto risco para doença cardiovascular ou com doença cardiovascular já estabelecida (5).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) realizou análise e concluiu que o uso de dapagliflozina em associação à metformina e sulfonilureia pode ser uma alternativa custo efetiva (£ 37,997/QALY) (14). Em 2022, a agência passou a considerar o uso de dapagliflozina em associação à metformina, como primeira linha de tratamento para: i) pacientes com fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida; ou ii) em monoterapia para pacientes com insuficiência cardíaca, doença cardiovascular estabelecida, ou alto risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, com presença comprovada de contraindicação ou intolerância ao uso de metformina (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do controle glicêmico e diminuição de eventos relacionados a insuficiência cardíaca, em comparação com placebo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: DAPAGLIFLOZINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de dapagliflozina leva a melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2 não compensada e, quando comparado com placebo, diminui eventos relacionados à insuficiência cardíaca. Entretanto, não há evidências de benefício sobre complicações crônicas do DM2 com o uso de dapagliflozina em comparação com outros fármacos disponíveis no SUS.
Além disso, este medicamento foi incorporado ao SUS mediante o cumprimento de critérios específicos e, com as informações disponíveis no processo, não é possivel afirmar que a paciente em tela preenche os requisitos definidos pela CONITEC para os quais este medicamento foi recomendado.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação, e Insumos Estratégicos. Portaria SECTICS/MS nº 7, de 28 de fevereiro de 2024. Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabete Melito Tipo 2. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/PCDTDM2.pdf
2. Malta DC et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev Bras Epidemiol. 2019. doi: 10.1590/1980-549720190006.supl.2.
3. Lyra R et al. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. Dir. Soc. Bras. Diabetes - Ed 2022. 2022 Disponível em: https://doi.org/10.29327/557753.2022-10.
4. Almeida-Pititto B et al. Metas no tratamento do diabetes. Dir. Soc. Bras. Diabetes - Ed 2022. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.29327/557753.2022-3.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Dapagliflozina para pacientes com diabete melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos. Relatório de recomendação n° 802: março de 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230405_Relatorio_820_dapagliflozina_final.pdf
6. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. Ther Adv Endocrinol Metab. 2015;6:29–41. doi: 10.1177/2042018814558243.
7. Zou C-Y et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98:e18245. doi: 10.1097/MD.0000000000018245.
8. Feng M et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2019;98:e16575. doi: 10.1097/MD.0000000000016575.
9. Araki E et al. Efficacy and safety of dapagliflozin over 1?year as add-on to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: the DAISY (Dapagliflozin Added to patients under InSulin therapY) trial. Diabetes Obes Metab. 2017;19:562–570. doi: 10.1111/dom.12853.
10. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
11. Cahn A et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the

DECLARE-TIMI 58 Study. Diabetes Care. 2020;43:468–475. doi: 10.2337/dc19-1476.
12. Täger T et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Heart Fail Rev. 2021;26:1421–1435. doi: 10.1007/s10741-020-09954-8.
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Empagliflozina e Dapagliflozina para o tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2: relatório de recomendação n° 524 março de 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_524_empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_final.pdf.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes. Guidance NICE. 2016. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta418.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management [NG28]. NICE; 2022. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Forxiga®? e insulina Xultophy®? são designações de marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratadas neste documento como dapagliflozina e insulina degludeca em associação à liraglutida, respectivamente.
A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de diabetes mellitus insulino-dependente, na condição de descompensação, com episódios de hipoglicemia. Ainda, é descrito uso prévio de insulina NPH, sem controle adequado da doença. Entretanto, não há nos autos do processo, exames laboratoriais que evidenciem a referida descompensação do controle glicêmico, tampouco informações sobre o histórico de saúde cardiovascular da parte (Evento 1, LAUDO7, LAUDO8). Neste contexto é prescrito tratamento com dapagliflozina e insulina degludeca em associação à liraglutida. Esta nota técnica versará sobre o pleito de dapagliflozina. A avaliação referente ao medicamento insulina degludeca em associação à liraglutida consta em nota técnica independente.
O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associada à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito por meio de aferição de glicemia de jejum (? 126 mg/dL), hemoglobina glicada (? 6,5%), teste de tolerância oral à glicose (? 200 mg/dL) ou de dosagem de glicose plasmática aleatória (? 200 mg/dL) associada a sintomas específicos (1).
Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, estima-se que a prevalência de diabetes mellitus, no Brasil, seja de 8,4% (2). As complicações deste estado hiperglicêmico envolvem danos micro (neuropatia, nefropatia, retinopatia) e macrovasculares (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica), podendo levar à perda visual, à doença renal crônica e a amputações. O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia, com a finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas.
O tratamento do DM2 envolve abordagem multidisciplinar pela necessidade de instituição de terapia medicamentosa, de acompanhamento nutricional e realização de práticas de atividade

física. A prática regular de atividade física e a rotina de uma dieta bem equilibrada são capazes de gerar impacto nos níveis glicêmicos de forma muito similar à algumas terapêuticas farmacológicas isoladamente, sendo cruciais no tratamento. Sobre o manejo medicamentoso, existem diversas classes de fármacos disponíveis. A metformina é o fármaco preferencial para manejo inicial e deve ser sempre mantida, a não ser que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Após uso inicial de metformina em monoterapia, pode-se associar outros hipoglicemiantes ou insulina no caso de falha em atingir os objetivos terapêuticos (3).
A monitorização do tratamento é realizada pela dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), que guarda correlação com a média de glicemia dos últimos 3 meses. De forma geral, a meta do tratamento é atingir níveis de HbA1c próximos ou menores do de 7%. Metas terapêuticas menos rígidas (HbA1c de 7,5% a 8,0%) podem ser utilizadas de acordo com a idade/expectativa de vida, presença de complicações e/ou comorbidades e risco de hipoglicemias (4).