Nota Técnica 318257

Data de conclusão: 27/02/2025 15:38:11

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 318257

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: INSULINA DEGLUDECA + LIRAGLUTIDA

Via de administração: SC

Posologia: insulina degludeca 100 U/ml + liraglutida 3,6 mg/ml. Aplicar 38 UI à noite.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: INSULINA DEGLUDECA + LIRAGLUTIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento do DM2, o SUS também disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular (8).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: INSULINA DEGLUDECA + LIRAGLUTIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: INSULINA DEGLUDECA + LIRAGLUTIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: INSULINA DEGLUDECA + LIRAGLUTIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A combinação fixa de insulina degludeca e liraglutida (IDegLira) é uma combinação de insulina de longa ação e de um análogo do GLP-1. Sua administração é realizada uma vez ao dia de forma subcutânea. Esta apresentação está disponível em forma de caneta aplicadora pré-preenchida que contém 3 ml (9,10). A associação destes medicamentos, tem como objetivo otimizar o uso de ambos os medicamentos, possibilitando o uso de uma dose menor de insulina. Estima-se que essa associação consiga melhorar os níveis glicêmicos através da redução de 0,9 a 1,4% da HbA1c e promova redução de peso corporal em cerca de 1 kg (11).
O programa de ensaios clínicos de fase 3 chamado de DUAL avaliou a eficácia e a segurança desta combinação em pacientes com DM2 (12). O desfecho primário para os ensaios DUAL I-VII e IX foi a alteração da HbA1c. Uma característica importante destes estudos é a população incluída, uma vez que a maioria deles selecionou pacientes em uso de fármacos orais para DM2 e sem controle da doença (avaliado por meio de dosagem da HbA1c).
O estudo DUAL IV foi um ensaio clínico randomizado, com 26 semanas de duração, duplo-cego, de grupos paralelos que avaliou a eficácia e segurança de IDegLira como um complemento à terapia com sulfonilureia e em comparação com placebo (13). A redução média de HbA1c da linha de base foi superior para os participantes que receberam IDegLira em comparação com o placebo: 1,5% vs 0,5% (P<0,001). A taxa de hipoglicemia confirmada foi maior com IDegLira do que com placebo e os dois eventos de hipoglicemia grave relatados no ensaio, ocorreram no grupo de tratamento com IDegLira (n=289). Não houve diferença significativa nas taxas de hipoglicemia noturna entre os grupos de tratamento. Os participantes tratados com IDegLira experimentaram um ganho de peso corporal em comparação com uma perda de peso corporal com placebo.
O estudo DUAL VII foi um ensaio clínico, com 26 semanas de duração, aberto, paralelo, em que pacientes que já vinham em uso de insulina basal foram randomizados para dois braços: IDegLira e várias injeções diárias de insulina em esquema basal-bolus (MDIs; insulina glargina combinada com insulina asparte). O desfecho primário (mudança nos níveis de HbA1c) foi semelhante nos dois braços do estudo: diminuição de 1,5%. Por sua vez, a associação mostrou menor risco de hipoglicemias e a possibilidade de uso de uma dose menor de insulina. O uso de IDegLira também foi associado à perda de peso (-0,9kg), enquanto o uso de insulina foi associado ao ganho de peso (2,6kg) (14). Apesar disso, ainda não existem estudos que avaliaram a eficácia da associação em reduzir eventos cardiovasculares e complicações crônicas relacionadas ao DM2.
Em relação à segurança, a IDEGLira apresenta como efeitos adversos esperados: hipoglicemia, cefaleia, efeitos gastrointestinais, aumento do risco de nasofaringite. Efeitos adversos incômodos o suficiente para causar abandono da medicação foram vistos em 2% a 6% dos pacientes (15). Náusea ocorreu em 3 a 10% dos pacientes, principalmente no início da terapia.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
LIRAGLUTIDA; INSULINA DEGLUDECA	100 U/ML + 3,652 MG/ML SOL INJ CT X 1 CAR VD		R$ 178,31	R$ 9.272,12

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
	TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS			

* 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 associação em dose fixa de insulina degludeca e liraglutida é produzida pela indústria farmacêutica Novo Nordisk do Brasil sob o nome comercial Xultophy®. Conforme a prescrição juntada ao processo, o paciente deve usar 38 UI/dia de insulina com a dose correspondente de liraglutida. Em cada caneta preenchida do medicamento há 3ml de solução (300 UI de insulina), logo, cada caneta irá durar cerca de 7 dias. Considerando que o medicamento será utilizado por tempo indeterminado, em um ano, a paciente utilizará cerca de 52 canetas. Com base na consulta à tabela CMED realizada em abril de 2024, foi estimado o custo de um ano de tratamento constante na tabela acima.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para realidade brasileira. Em análises de custo efetividade conduzidas sob o prisma dos sistemas de saúde dos Estados Unidos e da Inglaterra, a associação de insulina degludeca e liraglutida foi custo efetiva quando comparada com o uso de insulina em múltiplas doses (12). Limitações importantes dessas conclusões são o fato de os dados que foram utilizados para os modelos matemáticos serem oriundos dos estudos DUAL, logo carregando as mesmas limitações deste estudo.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico publicou uma síntese de evidências sobre a IDEGLira em seu site (16). Neste documento, a agência afirma que em pacientes que nunca experimentaram a insulina, a IDEGLira não foi inferior à insulina degludeca isolada e superior à liraglutida isolada para reduções na HbA1c (com uma diferença de 0,64% em comparação com a liraglutida). Por sua vez, em pacientes previamente tratados com insulina basal, a IDEGLira foi superior à insulina degludeca sozinha na redução da HbA1c com uma diferença de 1,1%. Foi estimado um custo anual de £ 387 para uma dose diária de 10 doses (10 unidades de insulina degludeca e 0,36 mg de liraglutida) a £ 1987 para uma dose diária de 50 doses (50 unidades de insulina degludeca e 1,8 mg de liraglutida).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução da HbA1c (cerca de 1,0 ponto percentual em comparação com placebo e de maneira semelhante, quando comparado com insulina).

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: INSULINA DEGLUDECA + LIRAGLUTIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Quando comparado ao uso de insulina em múltiplas doses (terapia disponível no SUS) o uso da associação de insulina degludeca com liraglutida não demonstrou benefício em diminuição de HbA1c. Até o presente momento, não existem evidências que comprovem impacto na redução de complicações relacionadas ao DM2 com o uso da associação pleiteada. Além disso, trata-se de um medicamento com custo elevado e que pode resultar em importante impacto orçamentário, com prejuízo indireto à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Weinert LS, Leitão CB, Schmidt MI, Schaan B. Diabetes Melito: Diagnóstico e Tratamento. In: Duncan BD, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 2015. p. 905–19.
2. Malta DC, Duncan BD, Schmidt MI, Machado IE, Silva AG, Bernal RTI et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev. bras. epidemiol 2019, 22 (Suppl 2):E190006.SUPL.2. Disponível em https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000300408
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. 2019 Jan 1;42(Supplement 1):S61–70.
4. Sanghani NB, Parchwani DN, Palandurkar KM, Shah AM, Dhanani JV. Impact of lifestyle modification on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab. 2013 Nov;17(6):1030–9.
5. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. Diabetes Care. 1994 Jan;17(1):30–6.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf
7. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98–110.
8. 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
9. Executive Summary. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.
10. Stinkens K, Peene B, Mathieu C. Insulin degludec + liraglutide: a complementary combination. Expert Opin Biol Ther. 2016 Sep;16(9):1171–7.
11. Williams DM, Shrikrishnapalasuriyar N, Syed W, Yin WL, Chudleigh R, Bain SC, et al. Real-world clinical experience of Xultophy in the management of patients with type 2 diabetes in a secondary care clinic. Diabetes Metab Syndr. 2018 Nov;12(6):1079–82.

12. Harris S, Abrahamson MJ, Ceriello A, Charpentier G, Evans M, Lehmann R, et al. Clinical Considerations When Initiating and Titrating Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) in People with Type 2 Diabetes. Drugs. 2020;80(2):147.
13. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H, Thurman J; Dual Action of Liraglutide and insulin degludec (DUAL) IV trial investigators. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. Diabet Med. 2017 Feb;34(2):189-196.
14. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2018 May;41(5):1009–16.
15. Harris K, Nealy KL. The Clinical Use of a Fixed-Dose Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (Xultophy 100/3.6) for the Treatment of Type 2 Diabetes. Ann Pharmacother. 2018 Jan;52(1):69–77.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: insulin degludec/liraglutide (Xultophy). Evidence summary [ESNM60]. 2015. Disponível em https://www.nice.org.uk/advice/esnm60/chapter/Key-points-from-the-evidence

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). Da mesma forma, não fica claro se a parte autora encontra-se em uso de medicamento hipoglicemiante e qual seria este. Neste contexto é prescrito tratamento com dapagliflozina e insulina degludeca em associação à liraglutida. Esta nota técnica versará sobre o pleito de insulina degludeca em associação à liraglutida. A avaliação referente ao medicamento dapagliflozina consta em nota técnica independente.
O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associado à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito através 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 (1). O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia,

com a finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas. 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 de 7%, podendo esse alvo variar conforme idade, risco de hipoglicemia e complicações crônicas já estabelecidas (3).

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 (4,5). Sobre o manejo medicamentoso, existem diversas classes de fármacos disponíveis. A metformina é o fármaco preferencial para o manejo inicial e deve ser sempre mantido, ao menos que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Outros antidiabéticos podem ser associados ao esquema de tratamento, se houver a existência de complicações ou risco do seu desenvolvimento. O uso de insulina deve ser considerado quando existirem sintomas catabólicos ou níveis elevados de HbA1c (>10%) (6,7).