Nota Técnica 24036

Data de conclusão: 17/12/2020 08:58:34

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 24036

CID: E14 - Diabetes mellitus não especificado

Diagnóstico: Diabetes mellitus não especificado.

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: ORAL

Posologia: Dapagliflozina 10 mg uso contínuo. Tomar 1 cp VO de manhã.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: -

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DAPAGLIFLOZINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o tratamento do DM2, o SUS também disponibiliza os seguintes medicamentos: metformina, glibenclamida, gliclazida, insulina NPH e insulina regular [\(10\)](#).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DAPAGLIFLOZINA

Laboratório: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA

Marca Comercial: Forxiga®

Apresentação: DAPAGLIFLOZINA 10 MG COM REV CT BL AL AL X 30

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 102,16

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DAPAGLIFLOZINA

Dose Diária Recomendada: 10mg/dia (1cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

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 nos túbulos proximais dos rins. Essa inibição promove maior excreção de glicose urinária, reduzindo a glicemia, promovendo perda de peso e reduzindo retenção de fluidos. Esta classe apresenta baixo risco de hipoglicemia e pode ser combinada com todos as outras classes de antidiabéticos orais, e também com insulina (11). Diversos ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas compararam o uso da dapagliflozina em relação ao uso de placebo, consolidando a capacidade desta medicação em reduzir de forma consistente os níveis de HbA1c (12-14). Estes estudos convergem para o achado de que esta medicação tem potencial de reduzir cerca de 0,5% - 0,7% dos níveis de HbA1c.

O DECLARE-TIMI 58 foi um grande estudo que avaliou desfechos cardiovasculares associados ao uso de dapagliflozina (15). Neste estudo, pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular foram designados para receber dapagliflozina ou placebo (os demais antidiabéticos do esquema terapêutico eram prescritos conforme decisão do médico assistente). Dois desfechos primários foram avaliados: a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) 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 aterosclerótica consolidada. Esses indivíduos foram acompanhados por 4 anos ao longo do estudo. O uso de dapagliflozina não diminuiu a taxa de eventos cardiovasculares maiores e não reduziu mortes por estes eventos. Entretanto, o uso de dapagliflozina foi capaz de reduzir internações por insuficiência cardíaca (HR 0,83 IC95% 0,73 a 0,95; P=0,005). 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 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) (16). Ainda sobre avaliação de desfechos cardiovasculares, metanálise de Tager et al. publicada em abril de 2020 avaliou 64 estudos sobre o uso de dapagliflozina, demonstrando resultados similares ao do estudo DECLARE: redução de complicações associadas à insuficiência cardíaca, mas sem reduzir MACE ou morte por todas as causas (17).

Sobre efeitos adversos, é há aumento de risco de infecções urinárias e genitais com o uso de dapagliflozina. Por causar glicosúria e 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 esta medicação 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 nestes casos, e devendo haver suspensão da medicação em casos de TFG < 30 mL/min/1,73m (11, 15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Conclusão

Tecnologia: DAPAGLIFLOZINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidências de benefício sobre complicações crônicas do DM2 com o uso de dapagliflozina em comparação com outros fármacos disponíveis para o tratamento de pacientes com DM tipo 2. Os estudos que mostraram benefício deste medicamento foram em comparação com placebo e desenhados para avaliar segurança cardiovascular do medicamento (estudos de não-inferioridade). Além disso, a paciente em tela não está incluída no grupo de pacientes que apresentou melhor resposta a este tratamento (pacientes com mais de 65 anos e doença cardiovascular estabelecida).

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 Mellito: Diagnóstico e Tratamento. In: Duncan BD, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 8 setembro 2015. p. 905–19.](#)
 - [2. BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel: o que é, como funciona, quando utilizar e resultados. 2019 Disponível em : <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/vigitel>](#)
 - [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. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2. Março de 2020. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_524_Empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_FINAL.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_524_Empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_FINAL.pdf\)](#)
 - [9. Imprensa Nacional. PORTARIA No 16, DE 29 DE ABRIL DE 2020 - PORTARIA No 16, DE 29 DE ABRIL DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 31\]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-16-de-29-de-abril-de-2020-254919928?fbclid=IwAR2DzB9c4F9Sk4W1dMEfrEN6oT433IZ8i-lvbGWLsPLMqBGrigI49azU1Sw>](#)
 - [10. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS \(CONITEC\).](#)

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Melito Tipo 2. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Diabetes_Melito_Tipo_2_CP_33_2020.pdf

11. [Filippatos TD, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. Ther Adv Endocrinol Metab. 2015 Feb;6\(1\):29–41.](#)
12. [Zou C-Y, Liu X-K, Sang Y-Q, Wang B, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. Medicine . 2019 Dec;98\(49\):e18245.](#)
13. [Feng M, Lv H, Xu X, Wang J, Lyu W, Fu S. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine . 2019 Jul;98\(30\):e16575.](#)
14. [Araki E, Onishi Y, Asano M, Kim H, Yajima T. 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 Apr;19\(4\):562–70.](#)
15. [Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380\(4\):347–57.](#)
16. [Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE–TIMI 58 Study. Diabetes Care. 2020 Feb 1;43\(2\):468–75.](#)
17. [Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA, Grundtvig M, Cleland JGF, 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 2020 Apr 20; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-020-09954-8>](#)
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Overview - Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes. Guidance NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta418>](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos (datados de dezembro de 2016 e renovado em 2020) que informam que a mesma é portadora de diabetes melito do tipo 2 (DM2). Tem relato que necessidade de múltiplas doses de dois tipos de insulina para melhor controle glicêmico, com hipoglicemias frequentes com uso de insulina NPH e Regular. Segundo o laudo médico apresentou melhora do controle glicêmico e diminuição das hipoglicemias com o uso da insulina lispro pré mistura. Além disso, segundo as receitas médicas anexadas ao processo a paciente vem em uso para o tratamento do DM2 os seguintes fármacos: metformina e dapagliflozina. Para neuropatia periférica (complicação crônica do DM2) vem em uso de ácido tióctico e benfotiamina. Tem como comorbidade hipertensão arterial sistêmica em tratamento com losartana, hidroclorotiazida, atenolol. Não há informações específicas acerca das indicações do uso de dapagliflozina.

O 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 ($\geq 6,5\%$), 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 dados coletados em

2019 pelo VIGITEL, estima-se que o Brasil tenha 7,5% da sua população adulta diagnosticada com esta doença (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 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 para o manejo do DM2. A metformina é sempre a droga preferencial para manejo inicial e deve ser sempre mantida, a não ser que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Outros antidiabéticos podem ser associados ao esquema de tratamento se necessário, sempre levando em consideração se existem complicações do DM2 já estabelecidas ou alto risco de desenvolvimento destas complicações, se existe risco de hipoglicemia, se existe necessidade de produzir impacto neutro no peso corporal e se o custo é compatível com a manutenção do tratamento. O uso de insulina deve ser considerado quando existirem sintomas catabólicos, níveis elevados de HbA1c (>10%) ou em associação com as medidas terapêuticas descritas acima (6,7).