

# Nota Técnica 26897

Data de conclusão: 11/02/2021 12:02:13

## Paciente

---

**Idade:** 53 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Santo Ângelo/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

## Tecnologia 26897

---

**CID:** E10.3 - Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações oftálmicas

**Diagnóstico:** Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações oftálmicas.

**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:** DULAGLUTIDA

**Via de administração:** SUBCUTÂNEA

**Posologia:** Dulaglutida 1,5 mg/0,5ml aplicar 0,5ml 1 vez por semana. Uso subcutâneo/contínuo.

**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?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:** DULAGLUTIDA

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

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:** DULAGLUTIDA

**Laboratório:** ELI LILLY DO BRASIL LTDA

**Marca Comercial:** Trulicity®

**Apresentação:** DULAGLUTIDA 1,5 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 1 CAN APLIC

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 90,06

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:** DULAGLUTIDA

**Dose Diária Recomendada:** 0,5ml/dia

**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:** DULAGLUTIDA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A dulaglutida é um agonista do receptor Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) de longa ação com modificações estruturais para reduzir a sua degradação, resultando em meia-vida mais longa e permitindo a dosagem uma vez por semana. Afeta o controle da glicose através de diferentes mecanismos, incluindo aumento da secreção de insulina dependente da glicose, redução da velocidade de esvaziamento gástrico e redução do glucagon pós-prandial (9).

O uso de dulaglutida em combinação com outros medicamentos para tratamento de DM2 já foi avaliado em alguns estudos. No estudo AWARD-5 a dulaglutida foi comparada com a sitagliptina (um inibidor da DPP-4) em pacientes com DM2 não controlados com metformina (10). Foram randomizados 1.098 pacientes com HbA1c basal de 8,1% para quatro grupos: dulaglutida 1,5 mg, dulaglutida 0,75 mg, sitagliptina 100 mg ou placebo. Após 52 semanas de seguimento, as variações médias da HbA1c foram de  $-1,10 \pm 0,06\%$ ;  $-0,87 \pm 0,06\%$  e  $-0,39 \pm 0,06\%$  para dulaglutida 1,5 mg, dulaglutida 0,75 mg e sitagliptina, respectivamente. Ambas as doses de dulaglutida foram superiores à sitagliptina ( $P < 0,001$ , ambas as comparações). Nenhum evento de hipoglicemia grave foi relatado. As alterações médias de peso para 52 semanas foram maiores com dulaglutida 1,5 mg ( $-3,03 \pm 0,22$  kg) e dulaglutida 0,75 mg ( $-2,60 \pm 0,23$  kg) em comparação com sitagliptina ( $-1,53 \pm 0,22$  kg) ( $P < 0,001$  para ambas as comparações). Os eventos adversos gastrointestinais foram mais comuns nos braços de dulaglutida (náuseas, diarreia e vômitos). Um seguimento deste estudo, com 104 semanas de duração, mostrou resultados semelhantes (11).

O estudo AWARD-4, por sua vez, comparou o uso de dulaglutida com o uso de insulina glargina em pacientes que estavam usando uma insulina de ação rápida (insulina lispro) (12). Este foi um ensaio clínico randomizado aberto, de fase 3, de não inferioridade em 105 centros de estudo em 15 países. Foram incluídos 884 pacientes com DM2 não controlado com tratamento convencional de insulina foram designados aleatoriamente para receber dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana, dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana ou insulina glargina ao deitar diariamente. Após 26 semanas, a alteração média ajustada na HbA1c foi maior nos pacientes que receberam dulaglutida 1,5 mg ( $-1,64\%$ ; IC95%  $-1,78$  a  $-1,50$ ) e dulaglutida 0,75 mg ( $-1,59\%$ ; IC95%  $-1,73$  a  $-1,45$ ) em comparação com aqueles que receberam insulina glargina ( $-1,41\%$ ; IC95%  $-1,55$  a  $-1,27$ ). A diferença média ajustada em relação à glargina foi  $-0,22\%$  (IC95%  $-0,38$  a  $-0,07$ ) para dulaglutida 1,5 mg e  $-0,17\%$  (IC95%  $-0,33$  a  $-0,02$ ) para dulaglutida 0,75 mg. Essa diferença, apesar de estatisticamente significativa, pode ser considerada de baixo impacto clínico. Um estudo semelhante fez esta mesma comparação em 577 pacientes com insuficiência renal crônica, estudo AWARD-7 (13). Neste estudo, a variação da HbA1c nos dois grupos foi semelhante (cerca de  $-1,1\%$ ).

Em relação à doença cardiovascular (DCV), o estudo REWIND randomizou 9.901 pacientes com DM2 e HbA1c mediana 7,2% para receber dulaglutide 1,5 mg ( $n = 4949$ ) ou placebo ( $n = 4952$ ) (14). Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os pacientes precisavam ter pelo menos 50 anos de idade e algum evento cardiovascular prévio ou fatores de risco cardiovasculares. O desfecho primário foi a primeira ocorrência do desfecho composto de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral

não fatal ou morte por causas cardiovasculares. Durante um acompanhamento médio de 5,4 anos, o desfecho composto primário ocorreu em 594 (12,0%) participantes do grupo dulaglutida e em 663 (13,4%) participantes do grupo placebo (razão de risco [HR] 0,88, IC95% 0,079 a 0,99; P=0,026). A mortalidade por todas as causas não diferiu entre os grupos (536 [10,8%] no grupo dulaglutida vs. 592 [12,0%] no grupo de placebo; HR 0,90; IC95% 0,80 a 1,01; P=0,067). Mais pacientes no grupo dulaglutida apresentaram evento adverso gastrointestinal: 2347 (47,4%) vs. 1687 (34,1%); P<0,0001. Algumas limitações deste estudo devem ser ressaltadas. Primeiro, trata-se de um estudo que avaliou a dulaglutida contra placebo. Dessa forma, não é possível afirmar se o benefício observado no estudo seria mantido quando comparada com outro medicamento que também diminuísse os níveis de glicose (outra classe de antidiabético). Além disso, todos os pacientes incluídos neste estudo apresentavam doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco para tal, constituindo-se em um grupo de alto risco para eventos cardiovasculares.

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

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

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** DULAGLUTIDA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A dulaglutida é capaz de reduzir a HbA1c em cerca de 1,0 a 2,0% naqueles pacientes com DM2 e níveis de HbA1c acima do alvo. Esse benefício pode também ser alcançado com fármacos para tratamento de DM2 disponíveis no SUS (como as insulinas). Em relação ao benefício sobre eventos cardiovasculares, este só foi demonstrado em pacientes com alto risco cardiovascular e em comparação com placebo. Há incerteza desse benefício quando comparado com outros fármacos que diminuem os níveis de glicose e em pacientes sem doença cardiovascular ou com fatores de risco para tal.

**Há evidências científicas?** Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization; 2016. 86 p.](#)
  2. [Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020 \[Internet\]. 2019 \[citado em janeiro de 2021\]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>](#)
  3. [World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization; 2009. 62 p.](#)
  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](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.](https://doi.org/10.2337/131100)
8. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio\\_PCDT\\_Diabetes\\_Melito\\_Tipo\\_2\\_CP\\_33\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Diabetes_Melito_Tipo_2_CP_33_2020.pdf)
9. Dungan K, DeSantis A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate, 2020. Topic 1772. Version 67.0.
10. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care. 2014 Aug;37(8):2149-58.
11. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. Diabetes Obes Metab. 2015;17(9):849.
12. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, Milicevic Z. Once-weekly dulaglutide versus 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. Lancet. 2015 May;385(9982):2057-66.
13. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(8):605.
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T, REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. Published date: 02 December 2015. Last updated: 16 December 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#drug-treatment-2>
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dulaglutide for treating type 2 diabetes [ID1451]. Proposed [GID-TA10439]. Expected publication date: TBC. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10439>
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dulaglutide. Disponível em <https://www.cadth.ca/dulaglutide>

**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 informando ser portador de

diabete melito (DM). Para tratamento desta doença vem em uso da associação de metformina com sitagliptina, metformina sem a associação, empagliflozina, pioglitazona, dulaglutida, insulina glargina, insulina lispro. Ainda segundo o laudo anexado ao processo o paciente já fez uso de glimepirida, glibenclamida e gliclazida, porém estes foram suspensos por episódios frequentes de hipoglicemia. Pelas receitas médicas anexadas ao processo ainda vemos que o paciente tem prescrito os seguintes medicamentos: ciprofibrato, enalapril e sinvastatina. Anexado ao processo também está um exame de hemoglobina glicada datado de outubro de 2020, com resultado de 10,8% denotando um controle inadequado da doença (ao contrário do que está afirmado no laudo médico). Como complicação da DM, apresenta retinopatia diabética com edema macular em ambos os olhos. Esta nota técnica será acerca da solicitação de dulaglutida.

O diabete melito tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada pelo aumento persistente dos níveis sanguíneos de glicose. A longo prazo, a hiperglicemia persistente está associada a complicações microvasculares (perda visual, perda na função renal e alterações neurológicas) e macrovasculares (infarto agudo do miocárdio - IAM, acidente vascular cerebral - AVC e doença vascular periférica) (1,2). No Brasil, a prevalência estimada em 2017 foi de cerca de 12 milhões de pessoas, sendo o quarto país no mundo com maior número de casos (2). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que o DM é responsável por 22% da mortalidade geral e por 16% das mortes por AVC no mundo (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 manejo inicial e deve ser sempre mantido, a não ser que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Outros antidiabéticos podem ser associados ao esquema de tratamento, se 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).