Nota Técnica 90483

Data de conclusão: 17/08/2022 13:39:33

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Sarandi/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 90483

CID: E11.8 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações não especificadas

Diagnóstico: Diabetes mellitus não-insulino-dependente – com complicações não especificadas

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: SEMAGLUTIDA

Via de administração: VO

Posologia: semaglutida 0,5 mg uso contínuo aplicar 0,25 mg uma vez por semana, por 4 semanas e após aumentar para 0,5 mg uma vez por semana

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: SEMAGLUTIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: no SUS estão disponíveis para tratamento de DM 2 os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular (8)

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SEMAGLUTIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 685,18

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: SEMAGLUTIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: SEMAGLUTIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A semaglutida é um agonista do receptor glucagon-like peptide 1 (GLP-1) de longa ação com modificações estruturais para reduzir a depuração renal e diminuir a degradação, resultando em meia-vida mais longa e que permite aplicação uma vez por semana subcutânea. 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 semaglutida em combinação com outros medicamentos para tratamento de DM2 já foi avaliado em alguns estudos. O estudo SUSTAIN 4 foi um ensaio clínico randomizado, aberto, de não-inferioridade, no qual 1029 pacientes com DM2 inadequadamente controlados com metformina e/ou sulfonilureia (HbA1c inicial de 8,1%) foram randomizados para semaglutida subcutânea, uma vez por semana (0,5 ou 1 mg) ou insulina glargina uma vez ao dia (10). Após 30 semanas de acompanhamento, a redução média da HbA1c foi maior nos grupos que usaram semaglutida: -1,21 e -1,64 em comparação com -0,83 pontos percentuais com insulina glargina (P<0,001). O peso corporal médio no início do estudo foi de 93,45 kg e na semana 30, observou-se uma diminuição do peso nos grupos que usaram semaglutida 0,5 e 1 mg (-3,47 e -5,17 kg, respectivamente) e ganho de peso no grupo que usou insulina (+1,15 kg); a diferença estimada entre os tratamentos, em relação à insulina, foi de -4,62 kg (IC95% -5,27 a -3,96) com 0,5 mg de semaglutida e -6,33 kg (IC95% -6,99 a -5,67) com 1,0 mg de semaglutida (ambos P<0,0001).
Resultados semelhantes foram observados no estudo SUSTAIN 2, um ensaio clínico randomizado, cegado, que incluiu 1231 pacientes com DM2 inadequadamente controlada com metformina, tiazolidinedionas ou ambos (HbA1c inicial de 8,1%) (11). Neste estudo os pacientes foram randomizados para receber novamente duas doses de semaglutida subcutânea semanal (0,5 ou 1 mg) versus sitagliptina oral uma vez ao dia (100 mg). Após 56 semanas de seguimento a redução média da HbA1c foi maior nos grupos que usaram semaglutida: -1,3 e -1,6 em comparação com -0,5 pontos percentuais com sitagliptina (P<0,001). O peso corporal médio no início do estudo foi de 89,5 kg e na semana 56, observou-se uma diminuição maior do peso nos dois grupos que usaram semaglutida (-4,3 e -6,1 kg) em comparação com a sitagliptina (-1,9 kg); diferença estimada de tratamento em relação à sitagliptina de -2,35 kg (IC95% -3,06 a -1,63) com 0,5 mg de semaglutida e -4,20 kg (IC95% -4,91 a -3,49) com 1,0 mg de semaglutida (ambos P<0,0001).
Em relação à doença cardiovascular (DCV), o ensaio clínico randomizado SUSTAIN 6 avaliou 3.297 pacientes com DM2 (HbA1c inicial média de 8,7%) e DCV estabelecida, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica se ≥50 anos de idade (83%), ou pelo menos um risco cardiovascular se a idade ≥60 anos (17%) (12). A maioria dos pacientes estava recebendo terapia combinada com metformina (73%), insulina (58%) e/ou sulfonilureias (43%). Estes pacientes foram randomizados para duas doses de semaglutida (0,5 e 1,0 mg) ou placebo. Após um acompanhamento médio de dois anos, o desfecho primário (um composto da primeira ocorrência de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) ocorreu em menos pacientes no grupo da semaglutida em comparação com o grupo placebo: 6,6 vs. 8,9%; razão de riscos/HR 0,74; IC95% 0,58 a 0,95.

Esta redução foi principalmente às custas da diminuição de AVC não fatal. Foram também observadas reduções na HbA1c (cerca de 1%), na pressão arterial sistólica (1,3 a 2,4 mmHg) e peso (2,9 a 4,3 kg). De maneira contrária a este benefício, foi observado um aumento da ocorrência de retinopatia diabética no grupo randomizado para semaglutida: 3 vs. 1,8%; HR 1,76; IC95% 1,11 a 2,78. Este resultado foi inesperado e ainda está sendo elucidado o seu mecanismo (13).

Algumas limitações deste estudo devem ser ressaltadas. Primeiro, trata-se de um estudo que avaliou a semaglutida contra placebo em pacientes com DM2 não adequadamente controlados. 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, praticamente todos os pacientes incluídos neste estudo apresentavam doença cardiovascular estabelecida, constituindo-se em um grupo de alto risco para novos eventos.

A semaglutida injetável é comercializada, no Brasil, pela farmacêutica Novo Nordisk do Brasil em duas apresentações, sendo a utilizada nas doses prescritas no processo com nome comercial Ozempic®, disponível na forma farmacêutica solução injetável em dispositivo próprio de administração. Em consulta à tabela CMED e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, em suas recomendações de tratamento de DM2, colocam que um análogo do GLP-1 pode ser considerado naqueles pacientes que não alcançam controle metabólico com outros dois ou três medicamentos orais e apresentem uma das duas condições: 1- índice de massa corporal (IMC) de 35 kg/m2 ou superior e problemas psicológicos ou médicos específicos associados à obesidade 2- IMC inferior a 35 kg/m2 em pacientes para quem a terapia com insulina teria implicações ocupacionais significativas ou a perda de peso traria benefício adicional em outras comorbidades relacionadas à obesidade. De acordo com a agência, a liraglutida (análogo do GLP-1) é considerada custo-efetiva nas situações descritas acima, apresentando razão de custo-efetividade incremental (RCEI) inferior à 20 mil libras por ano de vida ganho, ajustado por qualidade (QALY) ganho (14). A semaglutida não é citada neste documento e em outro documento desta mesma agência há a referência que o NICE é da opinião que a avaliação da semaglutida para o tratamento do diabetes tipo 2 não é apropriada (15).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda que a semaglutida seja reembolsada para o tratamento de DM2 para melhorar o controle glicêmico, se as seguintes condições forem atendidas: 1. Pacientes adultos com diagnóstico de DM2 com controle glicêmico inadequado; 2. Em combinação com metformina, quando dieta e exercícios mais a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia não alcançar o controle glicêmico adequado; 3. Os custos da semaglutida não excedem os custos dos medicamentos menos dispendiosos atualmente reembolsados como segundo medicamento após a metformina (16). Analisando essa recomendação, podemos inferir que a agência não recomenda de fato o reembolso, uma vez que há diversos medicamentos (sulfonilureias, insulinas) reembolsados naquele sistema com custo mais baixo que a semaglutida.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do controle glicêmico, diminuição do peso corporal e possível diminuição da incidência de doença cardiovascular

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

Conclusão

Tecnologia: SEMAGLUTIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A semaglutida 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. Além disso, está associada a perda de 5% peso corporal. Em relação ao benefício sobre eventos cardiovasculares, este só foi demonstrado em pacientes com alto risco cardiovascular e em comparação com placebo.
O benefício no controle do DM também é possível de ser alcançado com fármacos para tratamento de DM2 disponíveis no SUS (como as insulinas). Por sua vez, o benefício sobre eventos cardiovasculares é incerto quando a semaglutida comparado com outros fármacos que diminuem os níveis de glicose e em pacientes sem doença cardiovascular. Por fim, de fato há evidência de benefício em relação ao peso corporal, porém o custo da tecnologia pleitada é elevado e deveria ser justifcado por benefícios clínicos mais relevantes.

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. 8 setembro 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. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2. Disponível em 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. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, PiletičM, Rose L, Axelsen M, Rowe E, DeVries JH. 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. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355.
11. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, Chow F. 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. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):341. Epub 2017 Apr 3.
12. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.
13. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, Helmark IC, Wijayasinghe N, Larsen M. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. Diabetes Obes Metab. 2018 Apr;20(4):889-897.
14. 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
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Semaglutide for treating type 2 diabetes (ID1450). Proposed [GID-TA10438]. Expected publication date: TBC. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10438
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Semaglutide. Disponível em https://www.cadth.ca/semaglutide

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de diabete melito tipo 2 (DM2), obesidade grau 3, insuficiência cardíaca e distúrbio ventilatório restritivo. Pleiteia, para tratamento do DM2 os fármacos dapagliflozina e semaglutida, com os objetivos de controlar a hiperglicemia, prevenir complicações crônicas do DM2, reduzir sintomas da insuficiência cardíaca e reduzir o peso. Utiliza também metformina e glibenclamida para tratamento do DM2. Esta nota técnica será acerca do pleito de semaglutida.
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 (≥ 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 diabete melito, 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 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).