

Nota Técnica 91396

Data de conclusão: 22/08/2022 17:11:37

Paciente

Idade: 66 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 91396

CID: E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes Mellitus Não-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: LIRAGLUTIDA

Via de administração: SC

Posologia: Liraglutida 6 mg/ml, aplicações de 1,2 a 1,8 mg SC ao dia, 03 canetas ao mês

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: LIRAGLUTIDA

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

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LIRAGLUTIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 369,30

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LIRAGLUTIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LIRAGLUTIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A liraglutida é um agonista do receptor Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) que foi modificado para se ligar de forma não covalente à albumina sérica através de uma cadeia lateral lipídica, resultando em degradação mais lenta (meia-vida de 11 a 15 horas) permitindo a dosagem subcutânea uma vez ao dia. 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 liraglutida em combinação com outros medicamentos para tratamento de DM2 já foi avaliado em alguns estudos. Em 1091 pacientes com DM2 não controladas com metformina, a adição deste medicamento foi comparada com a adição de uma sulfonilureia (glimepirida) em um ensaio clínico de 26 semanas (10). Os níveis séricos de HbA1c foram significativamente reduzidos em todos os grupos de tratamento ativo em comparação com o placebo ($P < 0,0001$) com diminuições médias de 1,0% para liraglutida (em ambas as doses de 1,2 e 1,8 mg) e para glimepirida (dose de 4 mg). Por sua vez, a dose mais baixa de liraglutida (0,6 mg) apresentou redução menor: 0,7%. O grupo placebo apresentou elevação de 0,1%. O peso corporal diminuiu em todos os grupos de liraglutida em comparação com um aumento no grupo de glimepirida. A incidência de hipoglicemia foi menor com liraglutida do que com glimepirida (3 vs. 17%; $P < 0,001$). Náusea foi relatada por 11-19% dos indivíduos tratados com liraglutida contra 3-4% nos grupos de placebo e glimepirida.

Em um segundo estudo que incluiu pacientes sem controle adequado com metformina e sulfonilureia, a liraglutida foi comparada com placebo e insulina glargina (11). Este ensaio clínico randomizado incluiu 581 pacientes e teve duração de 26 semanas. A análise inicial foi planejada para demonstrar não inferioridade da liraglutida em comparação com a insulina glargina e superioridade em comparação com placebo. Após 26 semanas de tratamento, a redução de HbA1c com liraglutida foi de 1,33% (HbA1c média final 7,0%); com placebo 0,24% (HbA1c média final 8,1%) e com insulina glargina 1,09% (média final de HbA1c 7,2%). Dessa forma, a redução da HbA1c com liraglutida foi significativamente maior do que as reduções observadas em ambos os grupos placebo e insulina glargina (diferenças de tratamento para liraglutida vs placebo -1,09%, IC95% -1,28 a -0,90; $P < 0,0001$ e liraglutida vs insulina glargina - 0,24%, IC95% -0,39 a -0,08; $P = 0,0015$). Houve maior perda de peso com liraglutida vs placebo (diferença de -1,39 kg; $P = 0,0001$) e vs glargina (diferença de -3,43 kg; $P < 0,0001$). As taxas de hipoglicemia graves foram semelhantes entre os três grupos. Um número ligeiramente maior de eventos adversos (incluindo náusea em 14%) foi relatado com liraglutida. Isso permitiu determinar a superioridade da liraglutida em relação ao placebo e não inferioridade em relação à insulina glargina.

O efeito do uso da liraglutida sobre desfechos cardiovasculares foi avaliado um ensaio clínico randomizado, de não inferioridade, com objetivo principal de estudar a segurança cardiovascular da liraglutida. O estudo LEADER randomizou 9.340 pacientes com DM2 com controle inadequado (média de HbA1c de 8,7%) e pelo menos uma condição cardiovascular coexistente (aproximadamente 80% tinham infarto do miocárdio prévio, acidente vascular cerebral ou insuficiência renal) se ≥ 50 anos, ou pelo menos um fator de risco cardiovascular (por exemplo, hipertensão, microalbuminúria) se ≥ 60 anos (12). A maioria dos pacientes estava em terapia combinada, tomando metformina (76%), sulfoniluréis (50%) e/ou insulina

(44%). Após um acompanhamento médio de 3,8 anos, o desfecho primário (tempo até a primeira ocorrência de um desfecho composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal) ocorreu em menos pacientes no grupo liraglutida: 13% vs. 14,9% (HR 0,87, IC95% 0,78 a 0,97). Aos 36 meses, a HbA1c (diferença média de 0,4%), peso (diferença média de 2,3 kg) e pressão arterial sistólica (diferença média de 1,2 mmHg) foram menores no grupo liraglutida, enquanto a pressão arterial diastólica (diferença média de 0,6 mmHg) e frequência cardíaca (diferença média de 3 batimentos por minuto) foram maiores no grupo liraglutida. Houve menor necessidade de uso de outros medicamentos para diabetes, hipolipemiantes e diuréticos em pacientes no grupo de liraglutida do que no grupo de placebo. O risco de hipoglicemia grave foi menor no grupo liraglutida (2,4 versus 3,3 por cento).

Algumas limitações deste estudo devem ser ressaltadas. Primeiro, trata-se de um estudo que avaliou a liraglutida 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 liraglutida é comercializada, no Brasil, pela farmacêutica Novo Nordisk do Brasil em duas apresentações, sendo a utilizada nas doses prescritas no processo com nome comercial Victoza®, 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- têm um 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 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) (13).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomendou que a liraglutida não fosse incluída como tratamento de DM2 no Canadá (14). Isso se deu porque, em uma revisão sistemática incluindo seis ensaios clínicos randomizados que compararam a liraglutida com metformina e sulfoniluréia ou insulina glargina, apesar da liraglutida demonstrar reduções semelhantes ou maiores na HbA1c em relação a estes medicamentos e estar associada a perda de peso, o significado clínico destes resultados, com respeito a morbidade e mortalidade relacionadas ao DM2, ainda eram desconhecidos. Além disso, o custo da liraglutida foi maior apresentando custo incremental de 28.815,00 dólares canadenses por QALY.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição da HbA1c de maneira semelhante a outros medicamentos (sulfonilureias, insulina) e maior em relação ao placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: LIRAGLUTIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A liraglutida é capaz de reduzir a HbA1c em cerca de 1,0% naqueles pacientes com DM2 e níveis de HbA1c acima do alvo, de maneira semelhante a outros fármacos para tratamento de DM2 (incluindo as insulinas, disponíveis no SUS). 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.

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. 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 (Supl 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 Diabetes Mellito Tipo 2. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Diabetes_Mellito_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, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR, LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. Diabetes Care. 2009;32(1):84. Epub 2008 Oct 17.

11. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, SimóR, Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide

vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009;52(10):2046. Epub 2009 Aug 14.

12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311. Epub 2016 Jun 13.

13. 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>

14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Liraglutide. Disponível em <https://www.cadth.ca/liraglutide-6>

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 portadora de diabetes melito do tipo 2 (DM2) há cerca de 40 anos, com insuficiência renal como complicação da doença. Não há outras informações sobre tratamentos que vem utilizando ou que já utilizou. Também não há maiores detalhes sobre a presença de comorbidades ou mesmo sobre o grau de insuficiência renal e controle do DM2. Neste contexto, pleiteia tratamento com o medicamento liraglutida.

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 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 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).