

Nota Técnica 99562

Data de conclusão: 07/10/2022 17:12:20

Paciente

Idade: 31 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Esperança do Sul/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 Santiago

Tecnologia 99562

CID: E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e exames.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

Via de administração: VO

Posologia: dapagliflozina + metformina 5/1000 mg, uso contínuo. Um comprimido, 2x por dia.

Uso contínuo? Sim

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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Como o medicamento metformina encontra-se incorporado no SUS no componente básico da assistência farmacêutica, aqui iremos abordar sobre as evidências disponíveis da dapagliflozina. A dapagliflozina é um antidiabético oral que inibe a ação do transportador SGLT2 (do inglês, sodium glucose linked transporter) nos túbulos proximais dos rins. Essa inibição promove maior excreção de glicose urinária, reduzindo a glicemia, promovendo perda de peso e reduzindo a retenção de fluidos. Esta classe apresenta baixo risco de hipoglicemia e pode ser combinada com todas as outras classes de antidiabéticos orais, como a pleiteada pelo paciente em tela, 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 deste medicamento em reduzir de forma consistente os níveis de HbA1c (12-14). Estes estudos convergem para o achado de que este medicamento tem potencial de reduzir cerca de 0,5% a 0,7% dos níveis de HbA1c.

O DECLARE-TIMI 58 foi um grande ensaio 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 (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) 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 cardiovascular. Esses indivíduos foram acompanhados por 4 anos. O uso de dapagliflozina não diminuiu a taxa de eventos cardiovasculares maiores: 8,8% no grupo dapagliflozina e 9,4% no grupo placebo (HR 0,93; IC95% 0,84 a 1,03; P=0,17). Em relação ao desfecho de morte cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca, a dapagliflozina demonstrou benefício: 4,9% no grupo dapagliflozina e 5,8% no grupo placebo (HR 0,83; IC95% 0,73 a 0,95; P=0,005). Esta diferença se deu pela redução nas internações por insuficiência cardíaca (HR 0,73 IC95% 0,61 a 0,88), não havendo diferença em morte cardiovascular (HR 0,98 IC95% 0,82 a 1,17). 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-TIMI 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-TIMI: redução de complicações associadas à insuficiência cardíaca, mas

sem reduzir desfechos cardiovasculares maiores ou morte por todas as causas (17). Sobre efeitos adversos, 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 este medicamento 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 do tratamento em casos de TFG < 30 mL/min/1,73m (11,15).

A associação da dapagliflozina com metformina é fabricada pela Astrazeneca do Brasil sob o nome comercial Xigduo XR®. Em consulta à tabela CMED realizada em setembro de 2022, e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.

No seu relatório, a CONITEC avaliou o impacto orçamentário da incorporação dos inibidores de SGLT2 em diferentes cenários (8). Frente aos resultados, a CONITEC deliberou incorporar essa classe de medicamentos para pacientes com mais de 65 anos, com doença cardiovascular estabelecida e que não tenham obtido controle adequado com uso de metformina e sulfonilureia.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) realizou análise e concluiu que o uso de dapagliflozina em associação à metformina e sulfonilureia pode ser uma alternativa custo efetiva (£37,997/QALY) (18).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do controle glicêmico e diminuição de eventos relacionados a insuficiência cardíaca, em comparação com placebo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + 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 no SUS. 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 preenche os requisitos definidos pela CONITEC para os quais este medicamento foi recomendado.

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 (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 Diabetes Mellito Tipo 2. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Diabetes_Melito_Tipo_2_CP_33_2020.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 Mellito 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](https://www.nice.org.uk/guidance/ta418)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, trata-se de paciente com diagnóstico de diabetes mellitus não-insulino-dependente. Laudo refere que os medicamentos disponibilizados pelo SUS (metformina, glibenclamida e insulina NPH) não melhoraram o quadro clínico como esperado (exame em anexo: hemoglobina glicada 10,1%), mas não apresentaram efeitos colaterais ou adversos. Paciente também já fez uso de dapagliflozina + metformina e apresentou efeito benéfico com o controle das crises de hiperglicemia. No momento está em uso de insulina NPH. Não há informações suficientes no processo a respeito de tempo de tratamento ou dosagem de cada medicamento utilizado. Portanto, pleiteia o recebimento de dapagliflozina + metformina.

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 ($\geq 6,5\%$), 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 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, medicamento disponível no SUS, 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).