ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130
E-mail: nat@saude.sc.gov.br

NOTA TÉCNICA n° 91/2018

Tecnologia: dapaglifozina (Forxiga®) e liraglutida (Victoza®)
Autor: I.B., 12anos, feminino.
Processo n°: 5000799-95.2018.4.04.7204
Comarca/Subseção Judiciária: Criciúma
Réu (s): Município de Criciúma, Estado e União
Processo recebido em: 02/03/2018
Nota técnica emitida em: 07/03/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de paciente com 12 anos, que segundo o médico assistente (Evento 1, DECL7, Página 1 e 2) apresenta *Diabetes Mellitus* tipo 2 (CID E11) e comorbidades como obesidade e hipertensão. O médico acrescenta que *"não há"* tratamentos oferecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no mesmo documento em que alega já ter feito uso das alternativas oferecidas pelo SUS, sem especificar quais e informando ser *"ineficaz"* a resposta da requerente a estes medicamentos. Informa no mesmo documento, que a autora não faz uso de outros tratamentos farmacoterapêuticos. Além disso, caso a autora não seja submetida ao tratamento com os medicamentos pleiteados, o médico assistente ressalta o risco para *"doença cardiovascular [...] cegueira e amputação".* **Não constam nos autos processuais informações acerca dos tratamentos não farmacológicos (dieta e exercícios físicos) e dos tratamentos farmacológicos (medicamentos, dosagens, tempo de terapia e fracassos terapêuticos) prévios e atuais realizados, a sintomatologia da autora e dados laboratoriais referentes aos controles glicêmicos (glicemias e valores de hemoglobina glicada) fundamentais para a avaliação da prescrição dos medicamentos pleiteados para o caso da autora.**

PERGUNTA DA PESQUISA (PICO) E FONTES DA LITERATURA

P: DM2	P: DM2
I: dapaglifozina	I: liraglutida
C: glibenclamida, gliclazida e metformina	C: glibenclamida, gliclazida e metformina
O:	O:

A busca eletrônica foi sistematizada e realizada na base de dados

PubMed/MEDLINE, na data de 02 de março de 2018. Além da referida base de dados, *Uptodate*, *Dynamed*, Diretrizes e Recomendações nacionais e internacionais também foram analisadas, e entre as agências recomendatórias analisadas estão: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

CID10 E11 – Diabetes Mellitus Não-Insulino-Dependente

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada pela presença de hiperglicemia resultante de defeitos na ação e/ou na secreção de insulina pelo pâncreas, também descrita como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos. Quando a doença não é tratada e controlada, as comorbidades associadas agravam-se devido aos efeitos prejudiciais da hiperglicemia. O DM tipo 2 (DM2) caracteriza-se por dois mecanismos fisiopatológicos principais: a resistência à insulina, que resulta em aumento da produção hepática de glicose e redução da sua utilização periférica, e o comprometimento da função secretora das células β. É o tipo mais comum de DM em adultos (90-95%) e está diretamente associado a fatores de risco como obesidade e síndrome metabólica (hipertensão arterial, dislipidemia, hiperuricemia e obesidade visceral). Além disso, o DM2 possui fator genético (familiar) importante[1,2]. Os pacientes com DM2 não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem necessitar de tratamento com insulina para estabelecer controle glicêmico adequado[2].

TECNOLOGIAS SOLICITADAS

DCB: dapaglifozina	**Forma farmacêutica:** comprimidos revestidos
Classe terapêutica: antidiabéticos	**Concentração:** disponível nas apresentações de 5 e 10 mg, no entanto, **não há especificações médicas no receituário**
Tempo de tratamento: contínuo	**Posologia:** tomar um comprimido ao dia
Indicação em bula: Monoterapia – indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2. Combinação: melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2 associado a metformina, tiazolidinediona, sulfonilureia, inibidor da DPP4 ou insulina, quando a terapia existente acompanhada de dieta e exercícios não proporciona controle glicêmico adequado.	

Combinação inicial: terapia de combinação inicial com metformina, como adjuvante à dieta e prática de exercícios, para melhora do controle glicêmico na DM2, quando ambas as terapias são apropriadas[3].
Registros: (X) ANVISA[4] (X) FDA[5] (X) EMA[6] (X) CANADÁ[7] (X) REINO UNIDO[8] (X) AUSTRÁLIA[9]
Avaliação pela CONITEC: (X) NÃO AVALIADO[10] ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?

Bula profissional do medicamento[3] e receituário médico anexado aos autos (Evento 1, RECEIT10, Página 2).

Vale salientar que, na bula do medicamento[3] consta na seção advertências e precauções que **a segurança e a eficácia não foram estabelecidas no uso pediátrico**. Por este motivo, na identificação do medicamento está **previsto somente o uso em adultos**. Além disso, na bula do medicamento **não é previsto a associação da dapaglifozina com a liraglutida, medicamentos pleiteados**.

A agência australiana PBS[11] recomenda o uso da dapagliflozina no tratamento de pacientes com DM2 incluindo como critérios clínicos pacientes com valores de hemoglobina glicada > 7% apesar do tratamento com metformina ou, para pacientes onde a medida de hemoglobina glicada (HbA1C) for inadequada, níveis de glicose superiores a 10 mmol/L em mais de 20% dos testes ao longo de 2 semanas, apesar do tratamento com metformina.

A agência canadense CADTH, em 2015[12], emitiu a não recomendação quanto a incorporação da dapagliflozina no tratamento da DM2. A agência considerou o benefício oferecido para o tratamento da patologia incerto, uma vez que o ensaio clínico randomizado controlado por placebo apresentou controle glicêmico inadequado, pequeno número de amostras e ausência da dose de 5 mg uma vez ao dia (dose inicial recomendada pela agência).

A agência inglesa NICE publicou, em 25 de maio de 2016[13], a recomendação para o uso da dapagliflozina como monoterapia no tratamento da DM2 em pacientes contraindicados ou intolerantes à metformina e para os casos de descontrole glicêmico após uso de outros hipoglicemiantes orais (sulfonilureia, glitazona), dieta e exercícios físicos regulares. A mesma agência, em 23 de novembro de 2016[14], recomendou o uso da dapagliflozina como regime de terapia tripla em adultos com DM2, apenas em combinação com metformina e uma sulfonilureia.

DCB: liraglutida	**Forma farmacêutica:** Solução injetável
Classe terapêutica: antidiabéticos	**Concentração:** 6 mg/mL

Tempo de tratamento: uso contínuo	**Posologia:** aplicar 0,6 mg/dia subcutâneo
Indicação em bula: tratamento da diabetes mellitus tipo 2 quando dieta e exercícios sozinhos não são suficientes para o controle da glicemia. Pode ser usado em combinação com antidiabéticos orais e/ou insulina basal quando estes, em conjunto com dieta e exercício, não alcançaram um controle glicêmico adequado[15].	
Registros: (X) ANVISA[16] (X) FDA[17] ( ) EMA[18] (X) CANADÁ[19] (X) REINO UNIDO[20] (X) AUSTRÁLIA[21]	
Avaliação pela CONITEC: (x) NÃO AVALIADO[22] ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL	
Cuidados no armazenamento: ( ) Não (X) Sim, qual? armazenar em refrigerador (2 °C a 8 °C). Não congelar e não utilizar se tiver sido congelado. Após aberto, válido por 1 mês, sendo armazenado à temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) ou em refrigerador (2 °C a 8 °C).	
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?	

Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não ( )** **Sim (X)**	leuprorrelina 11,25 mg (09/05/17-30/11/17) para CID10 E22.8 outras hiperfunções da hipófise
Possui investida judicial?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.
Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento[15] e receituário médico anexado aos autos (Evento 1, RECEIT10, Página 1).

Da mesma forma que a dapaglifozina, a bula do medicamento liraglutida[15] informa na seção que se refere as “propriedades farmacocinéticas em populações especiais” que **o uso de liraglutida não foi estudado em pacientes pediátricos**. Por este motivo na identificação do medicamento está **previsto somente o uso em adultos**.

A agência CADTH, em setembro de 2011[23], emitiu a não recomendação quanto a incorporação da liraglutida no tratamento da DM2 baseada no custo submetido ao medicamento. A agência considerou que, apesar dos benefícios apresentados em seis ensaios clínicos randomizados em relação as reduções nos valores de hemoglobina glicada (similares ou menores que o tratamento com metformina ou metformina e sulfonilureias quando comparado aos demais agentes hipoglicemiantes), perda de peso, não foram estabelecidos critérios de morbidade e mortalidade para esta classe de fármacos. Além disso, a agência relata que o custo do mesmo é superior as terapias com sulfonilureias, tiazolidinedionas, insulina entre outros.

A agência NICE, em 2015, com última atualização em 2017[24], publicou um guia com orientações sobre os cuidados e tratamentos da DM2 em adultos com idade superior a 18 anos. O uso dos agentes análogos do glucagon ou GLP-1 (como a liraglutida) no tratamento da DM2 é considerado na segunda intensificação do tratamento, quando a terapia com

metfomina e outros dois agentes orais não forem efetivos, não tolerados ou contraindicados. Nesses casos, recomenda-se a terapia com três agentes combinados, ou seja, GLP-1 associada a metformina e a uma sulfonilureia em pacientes: a) com índice de massa corpórea de ≥ 35 kg/m^2 e outros problemas fisiológicos específicos associados a obesidade; b) com índice de massa corpórea de < 35 kg/m^2 e implicações ocupacionais significativas ao uso de insulina ou naqueles em que a perda de peso beneficiaria outras comorbidades relacionadas. Sendo indicada a continuação do tratamento com os agentes GLP-1, como a liraglutida, somente em pacientes com resposta metabólica benéfica (redução da hemoglobina glicada em 1% e perda de peso corporal de 3% em seis meses).

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em suas Diretrizes[25], aborda as terapias farmacológicas e não farmacológicas recomendadas para o tratamento do DM2. As recomendações não farmacológicas estão relacionadas às estratégias educacionais de automonitorização, aos exercícios físicos e dieta. Por outro lado, as recomendações farmacológicas da referida Diretriz são baseadas no controle glicêmico (glicemia basal, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada – HbA1C), sendo indicado inicialmente no tratamento o uso de antidiabético oral, com a possibilidade da inclusão de até três destes, e a utilização de insulina após não obtido controle glicêmico adequado com dois antidiabéticos pela via oral. Além disso, o algoritmo para tratamento do DM2, de 2017[26], propõe que o intervalo para as reavaliações da conduta terapêutica possa variar de 1 a 3 meses, dependendo das condições clínicas e laboratoriais do paciente na consulta inicial e considerando-se, também, a magnitude do descontrole glicêmico e da variabilidade glicêmica. Além disso, a SBD também recomenda que, para adicionar um terceiro agente hipoglicemiante oral, o paciente não deve ter atingido em um mês as metas de HbA1C<7%, glicemia de jejum e pré-prandial <100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) <160 mg/dL.

Em 2018, a *American Diabetes Association* (ADA) publicou uma atualização das abordagens farmacológicas para o tratamento glicêmico em crianças e adolescentes com Diabetes. Para DM2, as opções de tratamento são limitadas a metformina e insulina, sendo as principais recomendações são: a) metformina é a primeira escolha, em pacientes metabolicamente estáveis (HbA1C < 8,5% e assintomáticos); b) quando o nível de HbA1C não é atingido com a metformina, ou quando a metformina é contraindicada ou não tolerada, a terapia com insulina deve ser iniciada. Para pacientes com hipertensão, o tratamento inclui modificação na dieta e aumento dos exercícios físicos, quando necessário, para a perda de

peso. Se a pressão sanguínea algo não for alcançada, tratamento farmacológico deve ser considerado[27].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a doença que acomete a autora, qual seja, diabetes melitus do tipo 2; considerando a presença de comorbidades associadas quais sejam hipertensão e obesidade; considerando a ausência de relato médico em relação as terapias farmacológicas e não farmacológicas prévias, bem como fracassos terapêuticos que desabonaram o uso das alternativas terapêuticas disponibilizadas pelo SUS (quais sejam, glibenclamida 5 mg, gliclazida 60 mg, metformina 500, 850 e 500 mg - ação prolongada); considerando a ausência de informações (no que se refere a dosagem do medicamento dapagliflozina) no receituário médico anexado; considerando o preconizado pelo Sociedade Brasileira de Diabetes em suas Diretrizes e Algoritmo, nas quais as recomendações farmacológicas são realizadas de acordo com os índices glicêmicos, indicando inicialmente os hipoglicemiantes orais com possibilidade de inclusão de até três fármacos e reavaliações de um a três meses; considerando a recomendação da *American Diabetes Association* para o controle glicêmico de crianças e adolescentes com DM2 limitada ao uso de metformina e insulina; **não foram encontradas evidências que justifiquem o pleito dos medicamentos dapagliflozina e liraglutida antes do uso ou em detrimento dos medicamentos disponibilizados gratuitamente via SUS.**

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Classificação etiológica do diabetes mellitus. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/002-Diretrizes-SBD-Classificacao-pg5.pdf. Acesso em: 28/02/2018.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Epidemiologia e Prevenção do diabetes mellitus. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/001-Diretrizes-SBD-Epidemiologia-pg1.pdf. Acesso em: 28/02/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bula do profissional do medicamento Forxiga®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24986072017&pIdAnexo=10377656. Acesso em: 02/03/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Registro do medicamento Forxiga®Consulta de produtos. Disponível em:https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351012411201702/?nomeProduto=forxiga. Acesso em: 02/03/2018.
5. Estados Unidos. FDA - Approved Drug Products. Disponível em: https://google2.fda.gov/search?q=forxiga&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*. Acesso em: 02/03/2018.
6. União Europeia. European Medicine Agency - EMA. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002322/WC500149510.pdf. Acesso em: 02/03/2018.
7. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/query.php?drugquery=dapagliflozin. Acesso em: 02/03/2018.
8. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=

%22dapagliflozin+propanediol+monohydrate%22. Acesso em: 02/03/2018.
9. Austrália. The Drug and Health Product Register. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=180147. Acesso em: 02/03/2018.
10. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Ficha técnica sobre medicamentos: dapaglifozina para o tratamento da diabettes mellitus tipo 2. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/homepage-new/outros-destaques/relatorios-tecnicos/dapaglifozina_-_diabetes_mellitus_tipo_2.pdf. Acesso em: 02/03/2018.
11. Austrália. The Pharmaceutical Benefits Scheme - PBS. Disponível em: http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10510E. Acesso em: 05/03/2018.
12. Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0445_complete_Forxiga-May_2_16-e.pdf. Acesso em: 05/03/2018.
13. Reino Unido. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta390/resources/canagliflozin-dapagliflozin-and-empagliflozin-as-monotherapies-for-treating-type-2-diabetes-pdf-82602903454405. Acesso em: 05/03/2018.
14. Reino Unido. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta418/resources/dapagliflozin-in-triple-therapy-for-treating-type-2-diabetes-pdf-82604609944261. Acesso em: 05/03/2018.
15. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bula do profissional do medicamento Victoza®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24882812017&pIdAnexo=10373365. Acesso em: 02/03/2018.
16. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351765063200844/?nomeProduto=VICTOZA. Acesso em: 02/03/2018.
17. Estados Unidos. FDA - Approved Drug Products. Disponível em: https://google2.fda.gov/search?q=liraglutide&client=FDAgov&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&site=FDAgov&requiredfields=-archive:Yes&sort=date:D:L:d1&filter=1. Acesso em: 02/03/2018.
18. União Europeia. European Medicine Agency - EMA. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=liraglutide&btnG=Search&mid=. Acesso em: 02/03/2018.
19. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/query.php?drugquery=liraglutide. Acesso em: 02/03/2018.
20. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=liraglutide. Acesso em: 02/03/2018.
21. Austrália. The Drug and Health Product Register. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=liraglutide&collection=tga-artg&profile=record. Acesso em: 02/03/2018.
22. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Ficha técnica sobre medicamentos: dapaglifozina para o tratamento da diabettes mellitus tipo 2. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Liraglutida_D2_22jul2016.pdf. Acesso em: 02/03/2018.
23. Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete-Victoza-September-30-2011.pdf. Acesso em: 05/03/2018.
24. Reino Unido. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493. Acesso em: 05/03/2018.
25. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SBD 2015-2016. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf. Acesso em: 05/03/2018.
26. Sociedade Brasileira de Diabetes. Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2017. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/POSICIONAMENTO-OFICIAL-SBD-02-2017-ALGORITMO-SBD-2017.pdf. Acesso em: 05/03/2018.
27. American Diabetes Association (ADA). Children and Adolescents: Standards of Medical care in Diabetes – 2018. Diabetes Care, v. 41, p. 126-136, 2018. doi: doi.org/10.2337/dc18-S012. Acesso em:05/03/2018.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - *NAT-Jus/SC*
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio JF/SES/SC nº 04/2017