

Data: 17/11/2013

NOTA TÉCNICA 220/2013

Solicitante: Ilmo Dr Eduardo Soares de Araújo

Juiz de Direito

| | |
|---------------------|----------|
| Medicamento | X |
| Material | |
| Procedimento | |
| Cobertura | |

Número do processo:0065779-30.2013.8.13.0026

TEMA: Liraglutida/Victoza® no tratamento do DM tipo 2

Sumário

| | |
|---|---|
| 1. RESUMO EXECUTIVO..... | 2 |
| 1.1. PERGUNTA ENCAMINHADA..... | 2 |
| 1.2. RESPOSTA..... | 2 |
| 1.2.1. CONSIDERAÇÕES | 3 |
| 1.2.2. CONCLUSÃO | 3 |
| 2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO | 4 |
| 2.1. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA. | 4 |
| 2.2. CONTEXTO(1)..... | 4 |
| 2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(2)..... | 6 |
| 2.3.1. MECANISMO DE AÇÃO | 6 |
| 2.3.2. INDICAÇÕES DE BULA | 6 |
| 2.3.3. POSOLOGIA | 6 |
| 2.3.4. PREÇO DO MEDICAMENTO..... | 6 |
| 3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA(3-12)..... | 6 |
| 4. CONCLUSÃO | 7 |
| 5. REFERÊNCIAS..... | 8 |

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. PERGUNTA ENCAMINHADA

Solicitação

“Recebi a petição inicial de pessoa requerendo o medicamento VICTOZA 6mg/ml. Segundo o pedido, a autora é portadora de diabetes mellitus tipo 2. Disse que já fez uso de outros medicamentos, mas o resultado é insatisfatório. A autora disse, ainda, que não conseguiu o medicamento na rede pública e pede, liminarmente, que o ESTADO lhe forneça tal medicamento.”

1.2. RESPOSTA

- a) **Dentro da divisão estabelecida pelo Sistema Único de Saúde, quem é o ente público responsável diretamente pelo fornecimento do medicamento requerido?**

O medicamento VICTOZA® - Liraglutida não é fornecido pelo SUS

- b) **Não sendo fornecido pelo SUS, é possível informar qual o ente seria o responsável pelo fornecimento considerando as regras de divisão e organização do SUS?**

Cumprir informar que, a Lei nº. 11.347/2006 determina que o SUS deve fornecer gratuitamente os medicamentos e materiais necessários a aplicação e monitoramento da glicemia capilar aos portadores de diabetes, que devem estar inscritos no Programa de Educação para Diabéticos. O Ministério da Saúde financia integralmente as insulinas NPH e Regular e os Estados e Municípios, financiam os insumos. Assim, o Sistema Único de Saúde disponibiliza as insulinas humanas NPH e Regular; e os insumos disponibilizados são seringas de 1ml, com agulha acoplada para aplicação de insulina; tiras reagentes para medida de glicemia capilar e lancetas para punção digital para os portadores de Diabetes mellitus inscritos no Programa de Educação para Diabéticos. Diante do exposto,

verifica-se que o SUS possui programa específico aos portadores de diabetes com a disponibilização de insumos e medicamentos seguros, eficazes e com relação custo/efetividade adequada.

c) O medicamento é autorizado pelo ANVISA para o tratamento da enfermidade que acomete a autora?

Sim. Foi aprovado pela ANVISA em março de 2012 para o controle da glicose no sangue dos diabéticos tipo 2 como adjuvante à dieta e aos exercícios físicos ou para o uso combinado com outras drogas anti-diabetes.

d) No caso do medicamento não ser fornecido, há medicamento similar que é fornecido pelo SUS?

Sim. As alternativas terapêuticas para a diabetes tipo 2 fornecidas pelo SUS são GLIBENCLAMIDA, GLICLAZIDA e METFORMINA. Além de insulina NPH e regular.

1.2.1. CONSIDERAÇÕES

- A eficácia da liraglutida em diminuir os níveis de glicose no sangue e em levar a perda de peso foi demonstrada em estudos clínicos. Entretanto não se sabe se esses benefícios são duradouros, visto que os estudos clínicos tiveram no máximo 13 meses de duração.
- Não foi provado que a liraglutida é capaz de melhorar a dislipidemia (aumento de gordura no sangue), evitar o uso de insulina diminuir os riscos de eventos cardiovasculares (infarto, derrame) e a mortalidade dos pacientes com diabetes tipo 2.
- Não se sabe a segurança dessa medicação em anos de uso. Pode estar associada a pancreatite e câncer de tireóide.

1.2.2. CONCLUSÃO

- Não há estudos para afirmar que a liraglutida é um medicamento eficaz e seguro em longo prazo. Em curto prazo (máximo 13 meses) mostrou ser eficaz em diminuir os níveis de glicose no sangue e o peso dos pacientes, mas não há dados que permitam afirmar que melhore a dislipidemia, que evite o uso de insulina e que diminua os

riscos de eventos cardiovasculares (infarto, derrame) e a mortalidade dos pacientes com diabetes tipo 2.

- Seu recente lançamento no mercado (ANVISA 2012) não permite constatar sua eficácia em longo prazo, assim como seus efeitos colaterais, em detrimento dos medicamentos consagradamente usados para o tratamento do Diabetes mellitus tipo II e que são fornecidos pelo SUS.
- **Não há justificativa clínica, na literatura, para uso da liraglutida no lugar do arsenal terapêutico disponibilizado pelo SUS**

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População:Pacientes portadores de diabetes mellitus 2

Intervenção:Victosa® (liraglutida)

Comparação:insulina, hipoglicemiante orais

Desfecho:melhor controle glicêmico, perda de peso, melhora da dislipidemia, evitar insulinização,eventos cardiovasculares, mortalidade.

2.2. CONTEXTO(1)

O diabetes é uma doença que altera a maneira do corpo processar a glicose (açúcar).

Todas as células do corpo precisam de glicose para funcionar normalmente. A glicose entra nas células com a ajuda de um hormônio denominado insulina. Quando não há insulina suficiente ou quando as células param de responder à insulina, o nível de glicose no sangue aumenta. Isso é o que ocorre com as pessoas que tem diabetes.

Há dois tipos de diabetes. No tipo 1, as células do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina, passam a não fabricá-la. No tipo 2, as células do corpo não respondem à ação da insulina ou as células do pâncreas não fazem insulina suficiente ou ambos.

O diabetes tipo 2 é a forma mais frequente da doença, geralmente ocorrendo na idade adulta. Tem forte relação com o sobrepeso e a obesidade.

O diabetes leva a uma série de complicações como aceleração da deposição de gordura nos vasos (aterosclerose) que pode culminar em infarto, acidente vascular cerebral (derrame), problemas nos olhos (retinopatia diabética), mau funcionamento dos rins (nefropatia diabética), problema nos nervos que pode levar a dores em queimação e formigamentos em mãos e pés, disfunção erétil, feridas em pés.

O tratamento do diabetes implica em mudanças dos hábitos de vida: parar de fumar, interromper o consumo de bebidas alcoólicas, realizar uma atividade física regular, emagrecer caso esteja acima do peso, evitar doces.

Nos pacientes com diabetes tipo 2 em que a dieta e a atividade física não levam ao controle adequado da glicemia (nível de glicose no sangue), podem se iniciar medicações denominadas hipoglicemiantes orais, que têm o objetivo de diminuir o nível de glicose no sangue. A resposta a essas medicações usualmente é favorável em 80% dos pacientes. Para aqueles que não respondem, pode-se tentar a associação dos hipoglicemiantes. Já, se o diabético permanece sem resposta ou desenvolve resistência à ação dessas drogas (cerca de 5% deixa de responder a cada ano), está indicado o tratamento com insulina.

Tabela I- HIPOGLICEMIANTE ORAIS

| Classes de hipoglicemiantes | Mecanismo de ação | Drogas disponíveis (princípio ativo) |
|--|--|---|
| Sulfoniluréias | Estimulam a liberação pancreática de insulina e aumentam a sensibilidade das células a mesma | Clorpropamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida, glicazida |
| Biguanida | Reduz a absorção de glicose pelo intestino. | Metiformina |
| Inibidor da alfa-glicosidade (arcabose) | Diminui a absorção intestinal de carboidratos complexos | Arcabose |
| Tiazolidinodionas | Estimulam a secreção imediata e breve da insulina na presença de glicose | Repaglinida e Nateglinida |
| Glitazonas | Sensibilizam os tecidos periféricos à insulina ainda produzida. | Pioglitazona e rosiglitazona |

2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(2)

Nome comercial: VICTOZA®

Fabricante: Novo Nordisk

2.3.1.MECANISMO DE AÇÃO

O medicamento Victoza® tem como princípio ativo a liraglutida. A liraglutida é um análogo das incretinas^a, age promovendo a liberação de insulina pelas células do pâncreas em resposta ao aumento da glicose no sangue.

2.3.2.INDICAÇÕES DE BULA

Foi aprovado pela ANVISA em março de 2012 para o controle da glicose no sangue dos diabéticos tipo 2 como adjuvante à dieta e aos exercícios físicos ou para o uso combinado com outras drogas anti-diabetes. Não é considerado uma terapia de primeira linha.

2.3.3.POSOLOGIA

A dose inicial é de 0,6 mg uma vez por dia durante uma semana. Depois, é aumentada para 1,2 mg uma vez por dia e, se necessário, para 1,8 mg uma vez ao dia.

2.3.4.PREÇO DO MEDICAMENTO^b

O tratamento anual com esse fármaco, considerando a posologia mínima ficaria em R\$ 4709,52 e a máxima em R\$ 14. 128,56

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA(3–12)

A eficácia da liraglutida em diminuir os níveis de glicose no sangue foi demonstrada em diversos estudos clínicos. Mostrou manter a sua efetividade quando usada em combinação com outras medicações orais para diabetes tipo 2 - metiformina, sulfoniluréias, tiazolidinedionas.

A sua eficácia em levar a perda de peso foi demonstrada em uma metanálise^c, financiada pela indústria farmacêutica. Esse estudo reuniu vários estudos de

^a As incretinas são uma classe de substâncias produzidas pelo pâncreas e intestinos que regulam o metabolismo da glicose. São elas: insulina, glucagon, amilina, GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e GIP (glucose-dependentinsulintropicpopeptide).

^b Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 25/09/2012, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-09-25.pdf?MOD=AJPERES

^c Análise estatística de um conjunto de vários de estudos.

pacientes obesos e não obesos que usaram liraglutida ou outro inibidor de incretina em comparação com outros medicamentos para diabetes, nenhuma intervenção ou placebo. Demonstrou que a média de diferença de peso entre os participantes foi de -2,9 Kg (IC -3,6 a -2,2). Esse resultado precisa ser analisado com ressalvas, já que a maioria dos estudos incluídos não foi desenhado para avaliar perda de peso e sim diminuição da glicose do sangue e eram estudos muito diferentes entre si, o que diminuí a qualidade da metanálise. Não sabe-se se esses efeitos na perda de peso são duradouros.

Não há estudos de boa qualidade que avaliem a sua eficácia no controle da dislipidemia (aumento de gordura no sangue) e nenhum estudo que comprove que o uso dessa medicação adie a necessidade de usar insulina.

Não há estudos de longo tempo de evolução que permitam afirmar que a liraglutida diminua os riscos de eventos cardiovasculares (infarto, derrame) e a mortalidade dos pacientes com diabetes tipo 2.

Também não há dados suficientes para afirmar que é um medicamento eficaz e seguro em longo tempo de uso.

Os efeitos adversos mais comuns observados nos pacientes estudados que receberam a liraglutida foram náusea, vômitos, diarreia. Há uma suspeita de que essa medicação possa causar pancreatite. Em estudos em ratos, a liraglutida esteve associada ao desenvolvimento de tumores de tireóide. Por isso, seu uso não é recomendado em pessoas com história pessoal ou familiar de câncer de tireóide ou neoplasia endócrina múltipla 2A e 2B.

4. CONCLUSÃO

- O tratamento da diabetes tipo 2 deve primordialmente incluir mudanças no estilo de vida como dieta balanceada, atividade física e perda de peso, quando necessário. Os medicamentos só devem ser prescritos se essas medidas não forem suficientes para o controle glicêmico.
- Não há estudos para afirmar que a liraglutida é um medicamento eficaz e seguro em longo prazo. Em curto prazo (máximo 13 meses) mostrou ser eficaz em diminuir os níveis de glicose no sangue e o peso dos pacientes, mas não há dados que permitam afirmar que melhore a dislipidemia, que evite o uso de insulina e que diminua os riscos de

eventos cardiovasculares (infarto, derrame) e a mortalidade dos pacientes com diabetes tipo 2.

- O Sistema Único de Saúde disponibiliza medicamentos orais e insulinas, tratamento seguro, eficaz e com relação custo/efetividade adequada, além de insumos necessários para os portadores de Diabetes mellitus.
- **Não há justificativa clínica, na literatura, para uso da liraglutida no lugar do arsenal terapêutico disponibilizado pelo SUS**

5. REFERÊNCIAS

1. Caderno de atenção básica: Diabetes Mellitus. Minist. da Saude [Internet]. 2006; Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF
2. Bulz Victoza. Available from: <http://bulario.net/victoza/>
3. Dungan K. Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Disponível em www.uptodate.com. Literature review current through: Feb 2013. | This topic last updated: Mar 1, 2013.
4. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. .
5. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373:473.
6. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. 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; 32:84.
7. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375:1447.
8. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type.

9. Kaku K, Rasmussen MF, Clauson P, Seino Y. Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diab.
10. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. 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; 52:2046.
11. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32:1224.
12. Nota Técnica N° 79 /2012. Minist. da Saúde [Internet]. Available from: [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Out/23/Vildagliptina\(atualizadaem15_10_2013\).pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Out/23/Vildagliptina(atualizadaem15_10_2013).pdf)