Nota Técnica 242180

Data de conclusão: 23/07/2024 13:05:18

Paciente

Idade: 85 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Jaguari/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana.

Tecnologia 242180

CID: E10.7 - Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações múltiplas

Diagnóstico: Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações múltiplas

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: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

Via de administração: VO

Posologia: cloridrato de pioglitazona 30 mg, 1 comprimido ao dia. Uso contínuo.

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: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Sim. Para o tratamento do DM2, o SUS disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular (8).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

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 PIOGLITAZONA

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 PIOGLITAZONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pioglitazona é o único hipoglicemiante oral da classe das tiazolidinedionas disponível no Brasil. Em 2010, a European Medicines Agency (EMA) suspendeu as vendas de rosiglitazona e, em junho de 2011, as agências de medicamentos da França e da Alemanha também suspenderam o uso de pioglitazona, devido a preocupações de que os riscos gerais da rosiglitazona e da pioglitazona excedam seus benefícios. O primeiro fármaco dessa classe a ser utilizado clinicamente, a troglitazona, foi retirado do mercado por causar disfunção hepática e, em alguns pacientes, insuficiência hepática (9). O seu mecanismo de ação envolve o aumento da sensibilidade à insulina agindo no tecido adiposo, músculos e, em menor extensão, no fígado, para aumentar a utilização de glicose, diminuindo seus níveis séricos (10).
Em relação a sua eficácia em diminuir os níveis séricos de glicose, quando utilizadas em monoterapia, as tiazolidinedionas reduzem a HbA1c em aproximadamente 0,5 a 1,4 por cento (9,10). Além do uso como monoterapia, as tiazolidinedionas foram estudadas em combinação com metformina, sulfonilureias, insulina, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e inibidores do do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2). Neste contexto, demonstraram capacidade em reduzir em cerca de 1% a HbA1c, efeito comparável às outras classes farmacológicas (9,10).
Em relação à prevenção de complicações crônicas, essa classe farmacológica está associada ao aumento de eventos cardiovasculares. Embora tanto a rosiglitazona quanto a pioglitazona tenham um efeito semelhante na incidência de insuficiência cardíaca (ambos aumentando o risco), eles parecem ter efeitos díspares nos desfechos isquêmicos. Especificamente em relação a pioglitazona, esta parece ter um efeito neutro ou uma discreta diminuição na incidência de eventos cardiovasculares isquêmicos, conforme avaliado pelo estudo Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive), que incluiu 5.238 pacientes com diabetes tipo 2 e complicações macrovasculares estabelecidas (11). Neste estudo, não foi observada diferença na incidência do desfecho primário do estudo (composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e silencioso, acidente vascular cerebral, síndrome coronariana aguda, intervenção cirúrgica nas artérias coronárias ou da perna, ou amputação da perna): 19,7 vs. 21,7% (Razão de riscos/HR 0,90, IC95% 0,80 a 1,02). Houve, no entanto, uma diminuição significativa no desfecho secundário principal (composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) no grupo de pioglitazona: 11,6 vs. 13,6% (HR 0,84; IC95% 0,72 a 0,98).
O principal limitante do uso da pioglitazona é o seu perfil de efeitos adversos. Quaisquer possíveis benefícios cardiovasculares potenciais da pioglitazona devem ser avaliados em relação ao risco aumentado de insuficiência cardíaca, ganho de peso, retenção de líquidos e fraturas. Em relação a insuficiência cardíaca, em metanálises de estudos randomizados de tiazolidinedionas para o tratamento ou prevenção de diabetes tipo 2, o risco relativo estimado (RR) de insuficiência cardíaca em pacientes designados aleatoriamente para tiazolidinedionas em comparação com placebo variou de 1,5 a 2,1 (IC95% 1,2 a 2,4 e 1,1 a 4,1, respectivamente) (9). O risco de fraturas, por sua vez, foi estimado em cerca de 2,59 (IC95% 0,96 a 7,01) em estudo de base populacional realizado no Reino Unido (12). Em uma revisão

retrospectiva de eventos adversos do estudo PROactive, houve uma taxa mais alta de fraturas em mulheres recebendo pioglitazona (5,1 versus 2,5 por cento com placebo), mas não em homens (11,13). Além disso, há incerteza sobre a associação entre a pioglitazona e o câncer de bexiga em função de resultados conflitantes de vários estudos (9). Se houver risco aumentado, provavelmente é pequeno mas, mesmo assim, deve ser discutido com os pacientes antes do início da terapia.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
	CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA 30 MG COM BL AL AL X 30	CT13	R$ 48,20	R$ 626,60

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A pioglitazona é comercializada por diversas empresas e tem diversos representantes no Brasil. Foi selecionado na tabela CMED aquele com menor custo em novembro de 2023 e, com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não avaliou o uso da pioglitazona em pacientes com DM2. Nas suas recomendações de tratamento de DM2, a pioglitazona é colocada como alternativa para terapia inicial de pacientes que não toleram ou possuem contra indicação à metformina, e como alternativa para intensificar o tratamento em pacientes que não atingiram o alvo glicêmico (14). Ao longo de todo o documento, diversas vezes, é ressaltada a necessidade de cuidado com os possíveis efeitos adversos desse fármaco (em especial insuficiência cardíaca, neoplasia de bexiga e fraturas).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Melhora do controle glicêmico, avaliado pela diminuição dos níveis séricos de HbA1c.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de que a pioglitazona diminui a glicemia (com diminuição de cerca de 1% da HbA1c). Entretanto, não há informações disponíveis no processo que embasam a indicação deste medicamento em detrimento das opções terapêuticas disponíveis no SUS. Além disso, a pioglitazona apresenta potenciais efeitos adversos importantes e graves. Ademais, não há evidência de benefício deste fármaco sobre a prevenção de complicações crônicas em comparação com outros medicamentos disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization; 2016. 86 p.
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020. 2019. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf
3. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization; 2009. 62 p.
4. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98–110.
5. CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de recomendação: Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida [Internet] Dezembro 2018 [citado em 13 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/sociedade/20210112_resoc110_empaglivlozina_dm2.pdf
6. Overview | Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/
7. New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy — Science Report. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.
8. CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/20201113_pcdt_diabete_melito_tipo_2_29_10_2020_final.pdf
9. Inzucchi SE, Lupsa B. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate, 2020.
10. Kopacek C, Schaan BD, Gomez R, Caletti G, Scheffel RS. Farmacologia do Diabetes. In: Gomez R, Torres IL. Farmacologia Clínica.1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279.
12. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med. 2008;168(8):820.
13. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. Drug Saf. 2009;32(3):187.
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: 28 August 2019. Disponivel em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com complicações clínicas, como insuficiência venosa crônica periférica (Evento 1, LAUDO3). Paciente fez uso de medicamentos disponibilizados pelo SUS, sem citar quais tratamentos já foram realizados, não obtendo resultado clínico satisfatório. Além disso, apresentava controle glicêmico inadequado e episódios frequentes de hipoglicemias com os medicamentos fornecidos pelos SUS. Paciente encontra-se estável com o tratamento atual (Evento 17, LAUDO2). Exames complementares que demonstram o controle glicêmico do paciente não estão anexados. A parte já possuía processo judicial para os medicamentos empagliflozina + linagliptina e pioglitazona, porém, foram bloqueados a pedido do estado do RS (Evento 1, DECL4). Nesse contexto, pleiteia os medicamentos empagliflozina + linagliptina, cloridrato de pioglitazona e edoxabana (Evento 17, RECEIT3). Esta nota técnica será sobre o pleito da pioglitazona.

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada pelo aumento persistente dos níveis sanguíneos de glicose. A longo prazo, a hiperglicemia persistente está associada a complicações microvasculares (perda visual, perda na função renal e alterações neurológicas) e macrovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica) (1,2). No Brasil, a prevalência estimada em 2017 foi de cerca de 12 milhões de pessoas, sendo o quarto país no mundo com maior número de casos (2). Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que o DM é responsável por 22% da mortalidade geral e por 16% das mortes por AVC no mundo (3).

O tratamento do DM2 é baseado em mudanças de estilo de vida (dieta, atividade física) e uso de fármacos que diminuem os níveis séricos de glicose e, com isso, o risco das complicações da doença (1). Existem diferentes classes farmacológicas, com diferentes mecanismos de ação e eficácia na redução da glicemia, que podem ser utilizadas no tratamento do DM2.

As diretrizes brasileiras e americanas concordam que a metformina deve ser a primeira escolha para o tratamento do DM2 (2,4). Quando não é atingido o alvo de controle glicêmico com este medicamento devem ser levadas em conta diversas características do paciente para a escolha do próximo fármaco a ser utilizado. Os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2), como a empagliflozina, a dapagliflozina e a canagliflozina, são alternativas importantes (2,4,5). Outra classe já consolidada em diretrizes de diferentes sistemas de saúde como segunda opção para o tratamento do DM2 é a classe das sulfoniluréias, cujos representantes disponíveis no SUS são a glibenclamida e a gliclazida (2,5–7).