Nota Técnica 242185

Data de conclusão: 23/07/2024 13:12:38

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 242185

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: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Via de administração: VO

Posologia: empagliflozina + linagliptina 25 mg/5mg, 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: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

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 (14).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento pleiteado no processo é uma associação de empagliflozina e linagliptina. A empagliflozina tem seu mecanismo de ação a nível renal, inibindo a função do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), promovendo aumento da eliminação de sódio e glicose através da urina. Isso promove, em última análise, diminuição dos níveis séricos de glicose. Possui ainda efeito diurético, com redução da pressão arterial e perda de peso (2,5,8). O grau de redução da HbA1c para esta classe farmacológica é de aproximadamente 1%, com eficácia semelhante entre os três representantes desta classe disponíveis no Brasil (empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina), seja em pacientes usando somente metformina ou em associação com outros medicamentos antidiabéticos, inclusive insulina (2,8,9).
A linagliptina é um fármaco pertencente à classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Esta enzima é a responsável pela quebra das incretinas endógenas (GLP-1 e GIP), que são hormônios liberados pelo intestino ao longo do dia e seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas são parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glicose. Quando as concentrações sanguíneas de glicose estão normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e a liberação de insulina pelas células ?-pancreáticas, entre outras ações que vão resultar em diminuição da glicose plasmática (9).
Alguns estudos avaliaram a eficácia da associação de empaglifozina e linagliptina. Revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia e segurança da associação de empaglifozina e linagliptina em comparação com a monoterapia (10). Foram incluídos 6 ensaios clínicos randomizados e 2.857 pacientes adultos com DM2. A combinação de empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg levou a reduções significativamente maiores na HbA1c em comparação com qualquer um dos medicamentos isoladamente (empagliflozina ou linagliptina) ao longo de 24 semanas: diferença média ponderada (ADM ?0,72%; IC95% ?1,04 a ?0,40) e glicose plasmática em jejum (?1,60 mmol/L, IC95% ?2,21 a ?1,00). Resultados semelhantes foram observados quando a empagliflozina 25 mg + linagliptina 5 mg foi comparada com linagliptina 5 mg em monoterapia ou com empagliflozina 10 ou 25 mg em monoterapia. Pacientes com DM2 tratados com a combinação de drogas tiveram probabilidade acima de três vezes de atingir níveis de HbA1c inferiores a 7% do que aqueles em qualquer monoterapia.
Ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia da adição de linagliptina versus placebo como complemento da empagliflozina e metformina (11). Neste estudo, pacientes com controle glicêmico inadequado, apesar do uso de metformina em dose estável, receberam empagliflozina 10 mg (estudo 1) ou 25 mg (estudo 2) como terapia adjuvante por 16 semanas. Posteriormente, aqueles com HbA1c ? 7,0 e ? 10,5% (n=482) foram randomizados para tratamento duplo-cego, com duração de 24 semanas com linagliptina 5 mg ou placebo. Todos os pacientes continuaram o tratamento com metformina e empagliflozina 10 mg (estudo 1) ou metformina e empagliflozina 25 mg (estudo 2). Na semana 24, as diferenças médias ajustadas da HbA1c com linagliptina vs placebo foram -0,32% para pacientes em empagliflozina 10 mg e metformina, e -0,47% para pacientes em tratamento com empagliflozina 25 mg e metformina (ambas comparações com P<0,001 em relação ao grupo placebo). Os eventos adversos foram relatados em mais pacientes que receberam placebo do que aqueles que receberam linagliptina: 55,5% vs 48,4% no estudo 1 e 58,9% vs 52,7% no estudo 2. Cabe destacar que

este estudo foi financiado pelo fabricante da tecnologia.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor total
EMPAGLIFLOZINA; LINAGLIPTINA	25 MG + 5 MG13 COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30		R$ 276,69	R$ 3.596,97

* 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 associação de empagliflozina e linagliptina é comercializada, no Brasil, pela farmacêutica Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Glyxambi®, disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos em diversas concentrações e com apresentação de caixas com 10 e 30 comprimidos. Em consulta à tabela CMED em novembro de 2023 e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Não foram encontradas avaliações econômicas sobre a associação de empaglifozina e linagliptina. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico avaliou somente o uso da empagliflozina em terapia combinada com metformina para o DM2. O uso da linagliptina em pacientes com DM2 não foi avaliado. A recomendação é de que a empagliflozina seja utilizada somente quando houver contraindicação ou intolerância à sulfonilureia ou caso o paciente apresente risco significativo de hipoglicemia (6,12).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do sistema de saúde canadense, recomenda que a linagliptina seja listada como terceira opção (após metformina e sulfonilureias), naqueles pacientes em que a insulina não possa ser utilizada. Esta recomendação foi feita porque o custo da linagliptina apresentado foi menor do que o da sitagliptina, mas o comitê ressalta que o medicamento recomendado em pacientes que não atingem o controle com metformina e sulfonilureia é a insulina NPH, ficando reservada a linagliptina para aqueles que não podem usar insulina (13).

No Brasil, a análise econômica da CONITEC demonstrou que o custo anual do tratamento com empagliflozina é superior em relação ao custo da dapagliflozina, sendo preferido o de menor custo por não haver evidência de benefício de um sobre o outro. Além disso, foi considerada uma melhor custo-efetividade quando incorporada em maiores de 65 anos com doença cardiovascular prévia, subgrupo para o qual essa classe de fármacos foi de fato incorporada (5)
.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Diminuição dos níveis séricos de HbA1c em cerca de 0,7%.

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

Conclusão

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os estudos disponíveis relatam que o uso de empagliflozina e linagliptina no tratamento do DM2 apresenta a capacidade de reduzir a HbA1c em cerca de 0,7% em comparação com placebo e de maneira equivalente em comparação com outros fármacos.
Não há informações disponíveis no processo que embasam a indicação de tratamento com empaglifozina e linagliptina combinados em detrimento das opções terapêuticas disponíveis no SUS. Ademais, não foram encontradas evidências científicas que demonstrem a superioridade do tratamento pleiteado na redução das complicações crônicas do DM2.

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. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open [Internet]. 2012 Oct 18;2(5). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001007
9. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1815–23.
10. Katsiki, N, Ofori-Asenso, R, Ferrannini, E, Mazidi, M. Fixed-dose combination of empagliflozin and linagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2020; 22: 1001– 1005.
11. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, Götz S, Maldonado-Lutomirsky M, Woerle HJ, Broedl UC. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two

24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(2):266. Epub 2016 Nov 24.
12. Overview | Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta390
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Linagliptin. Last Updated: August 23, 2011. Disponível em https://www.cadth.ca/linagliptin-6
14. 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

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 associação de empagliflozina e linagliptina.
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).