Nota Técnica 304113

Data de conclusão: 23/01/2025 11:15:10

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias 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: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 304113

CID: E11.2 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações renais

Diagnóstico: Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações renais.

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 + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Via de administração: VO

Posologia: benzoato de alogliptina e cloridrato de pioglitazona 25/30 mg, tomar 1 cp/noite.

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? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento do DM2, o SUS disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

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 + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

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 + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

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. O seu mecanismo de ação envolve o aumento da sensibilidade à insulina agindo no tecido adiposo, músculo e, em menor extensão, fígado para aumentar a utilização de glicose e diminuir a produção de glicose (5,6).
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 pontos percentuais. 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 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 (5,6).
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 DM2, 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 (6).
A alogliptina é um antidiabético oral que atua inibindo a enzima DPP-4, sendo a mais seletiva para esta enzima dentre as medicações da mesma classe (7). Essa inibição da DPP-4 reduz a degradação do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), ocasionando o aumento de GLP-1 endógeno. Com isto, há aumento de liberação de insulina, redução de velocidade de esvaziamento gástrico e inibição de secreção de glucagon (8).
As principais diretrizes que abordam o tratamento de DM2 indicam o uso de inibidores da DPP-4 como monoterapia apenas quando há contraindicação ou intolerância à metformina. Como terapia combinada, podem ser associados a outros antidiabéticos orais e também em associação à insulina (3,5).

Em monoterapia, estima-se que o uso de alogliptina reduza níveis de HbA1c em aproximadamente 0,7% (9,10). Em relação à terapia combinada, estudos demonstraram reduções na HbA1c de 1,5% quando em associação à metformina, de 0,86% quando em associação com sulfonilureia, de 0,97% em associação a tiazolidinedionas, 0,62% quando combinada com inibidores do SGLT2 (11–14).

Estudos com os 2 fármacos pleiteados associados são escassos e na sua maioria patrocinados pela indústria que o produz, devendo ser interpretados com cautela (14–15). Um estudo multicêntrico, duplo cego foi conduzido com 493 pacientes com controle glicêmico inadequado e foram acompanhados por 26 semanas. Foram randomizados em grupos recebendo apenas pioglitazona ou combinação desta com alogliptina 12,5 mg ou alogliptina 25

mg. O uso concomitante de metformina ou sulfonilureias foi mantido. Os pacientes tratados com a combinação de alogliptina e pioglitazona tiveram uma maior redução nos níveis de hemoglobina glicada, o percentual de pacientes que tiveram uma redução de 1% na HbAc1 foi 2 a 3 vezes maior nos grupos que usaram combinação de alogliptina quando comparados ao grupo recebendo apenas pioglitazona. Os eventos cardiovasculares foram mais frequentes nos grupos tratados com alogliptina 25mg (6,5%) e alogliptina 12,5 (3%) comparados ao grupo pioglitazona (1%) (15).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
BENZOATO ALOGLIPTINA CLORIDRATO PIOGLITAZONA	DE(25,0 + 30,0) MG13 ECOM REV CT BL DEAL AL X 30		R$ 175,19	R$ 2.277,47

* 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 alogliptina e pioglitazona comercializada no Brasil é fabricada pela empresa Takeda e tem como nome comercial Nesina Pio®?. Em consulta à tabela CMED em março de 2024 e, com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima para um ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade com relação à combinação alogliptina/pioglitazona.

Individualmente temos sobre a alogliptina uma análise de custo realizada pela Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Na dose recomendada de 25 mg por dia, em comparação com outros inibidores DPP-4, a alogliptina (2,62 dólares canadenses por dia) custa menos do que sitagliptina 100 mg (2,95 dólares canadenses por dia) e saxagliptina 5 mg (2,84 dólares canadenses por dia), mas custa mais do que 5 mg de linagliptina (2,25 a 2,55 dólares canadenses por dia). Alogliptina é mais cara do que os demais tratamentos orais frequentemente usados, como sulfonilureia (0,03 a 0,51 dólares canadenses por dia) e metformina (0,18 a 0,23 dólares canadenses por dia). Segundo a CADTH, devido ao alto custo em relação a outras classes medicamentosas (sulfonilureia, pioglitazona, metformina ou insulina), o uso de alogliptina pode levar a aumento significativo nos custos públicos destinado a medicamentos (16).

Sobre a pioglitazona, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não avaliou o uso da pioglitazona em pacientes com DM2. Entretanto, 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. 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) (17).

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 + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências de que o uso da associação de alogliptina com pioglitazona tem impacto positivo no controle glicêmico, porém às custas de potenciais efeitos adversos cardiovasculares importantes e graves. Além disso, é possível atingir os objetivos terapêuticos desejáveis para DM2 com os fármacos disponíveis atualmente no SUS, associados a medidas terapêuticas não farmacológicas efetivas.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação, e Insumos Estratégicos. PORTARIA SECTICS/MS Nº 7, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2024 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2. [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 28]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/RRPCDTDM2_Final.pdf
2. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, Silva AG da, Bernal RTI, Pereira CA, Damacena GN, Stopa SR, Rosenfeld LG, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev Bras Epidemiol [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 28];22. doi: 10.1590/1980-549720190006.supl.2.
3. Lyra R, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2 [Internet]. Dir. Soc. Bras. Diabetes - Ed 2023. 2023 [cited 2024 Mar 28]. Available from: https://doi.org/10.29327/557753.2022-10.
4. Pititto B, Dias L, Moura F, Lamounier R, Vencio S, Calliari L. Metas no tratamento do diabetes [Internet]. Dir. Soc. Bras. Diabetes - Ed 2023. 2023 [cited 2024 Mar 28]. Available from: https://doi.org/10.29327/557753.2022-3.
5. Kopacek C, Schaan BD, Gomez R, Caletti G, Scheffel RS. Farmacologia do Diabetes. Farmacol Clínica. Rio de Janeiro: Elsevier Inc.; 2017.
6. Inzucchi SE, Lupsa B. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2024 Mar 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus.
7. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB, Navre M, Shi L, Skene RJ, Asakawa T, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. J Med Chem. 2007;50:2297–2300. doi: 10.1021/jm070104l.
8. Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. Rev Endocr Metab Disord. 2014;15:181–187. doi: 10.1007/s11154-014-9289-5.
9. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese

patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. Curr Med Res Opin. 2011;27:1781–1792. doi: 10.1185/03007995.2011.599371.
10. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. BMJ Open. 2015;5:e005892. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005892.
11. Ji L, Li L, Kuang J, Yang T, Kim D-J, Kadir AA, Huang C-N, Lee D. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. Diabetes Obes Metab. 2017;19:754–758. doi: 10.1111/dom.12875.
12. Min SH, Yoon J-H, Moon SJ, Hahn S, Cho YM. Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. Sci Rep. 2018;8:4466. doi: 10.1038/s41598-018-22658-2.
13. Kaku K, Itayasu T, Hiroi S, Hirayama M, Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. Diabetes Obes Metab. 2011;13:1028–1035. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01460.x.
14. White WB, Heller SR, Cannon CP, Howitt H, Khunti K, Bergenstal RM, EXAMINE Investigators. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. Am J Med. 2018;131:813-819.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.023. 29581078.
15. Pratley RE, Reusch JE-B, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin. 2009;25:2361–2371. doi: 10.1185/03007990903156111.
16. CADTH. Alogliptin [Internet]. 2014. Available from: https://www.cadth.ca/alogliptin.
17. Recommendations | Type 2 diabetes in adults: management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2024 Mar 28]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#blood-glucose-management.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, RECEIT9; Evento 1, INIC1), a parte autora, com 65 anos de idade, possui diagnóstico de diabete melito tipo 2. Pelos níveis glicêmicos estarem, atualmente, acima dos valores preconizados, foram-lhe prescritos os seguintes medicamentos: Xigduo® XR 10 mg/1000mg, gliclazida MR 60 mg, Ruva® 10 mg, Nesina Pio® 25 mg/30mg, Glifage® XR 500 mg. Não há informações sobre outros medicamentos já utilizados pela parte, tampouco exames que demonstrem a condição descrita. Nesse contexto, pleiteia fornecimento judicial desses medicamentos.
Em primeiro, cabe observar que constam medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados nesse documento como dapagliflozina + cloridrato de metformina de liberação prolongada, gliclazida de liberação prolongada, rosuvastatina, benzoato de alogliptina + cloridrato de pioglitazona e cloridrato de metformina de liberação prolongada, respectivamente.

A presente nota técnica versará sobre o pleito da associação de alogliptina + pioglitazona para tratamento de diabete melito tipo 2.

O diabete melito tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associada à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito por meio de aferição de glicemia de jejum (? 126 mg/dL), hemoglobina glicada (? 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 diabete melito, 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. O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia, com a finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas.

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. Sobre o manejo medicamentoso, existem diversas classes de fármacos disponíveis. A metformina é o fármaco preferencial para manejo inicial e deve ser sempre mantida, a não ser que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Após uso inicial de metformina em monoterapia, pode-se associar outros hipoglicemiantes ou insulina no caso de falha em atingir os objetivos terapêuticos (3).

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 ou menores do de 7%. Metas terapêuticas menos rígidas (HbA1c de 7,5% a 8,0%) podem ser utilizadas de acordo com a idade/expectativa de vida, presença de complicações e/ou comorbidades e risco de hipoglicemias (4).