Nota Técnica 317339

Data de conclusão: 25/02/2025 22:10:58

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Terra de Areia/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 317339-A

CID: E14.9 - Diabetes mellitus não especificado - sem complicações

Diagnóstico: Diabetes mellitus não especificado - sem complicações

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 25mg e Linagliptina 5mg - 1 comprimido por dia.

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: 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 Anual
EMPAGLIFLOZINA; LINAGLIPTINA	25 MG + 5 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30	13	R$ 289,15	R$ 3.758,95

* 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 abril de 2024 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, inicialmente (5). Posteriormente, a sua incorporação foi ampliada para o tratamento de DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição dos níveis séricos de HbA1c em cerca de 0,7% para adição de linagliptina, em comparação com placebo, ao tratamento com empagliflozina.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: 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. 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. Ademais, não foram encontradas evidências científicas que demonstrem a superioridade do tratamento pleiteado na redução das complicações crônicas do DM2. Ressalta-se ainda que estão disponíveis representantes da classe SGLT2 no SUS, e que não há evidência de benefício de um representante da classe sobre outro.

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]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Empagliflozina_DM2eDoencaCardiovascular.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. 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. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/RRPCDTDM2_Final.pdf
15. CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de recomendação: Dapagliflozina para pacientes com diabete melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230405_Relatorio_820_dapagliflozina_final.pdf

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, LAUDO3), a parte autora, com 68 anos, possui diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e dislipidemia. Em relação ao DM2, o paciente já fez uso de metformina de liberação prolongada e glibenclamida, sem resposta clínica adequada. Pelo quadro descompensado de DM2, foram-lhe prescritos os medicamentos empagliflozina + linaglipitina e pioglitazona, com os quais têm apresentado melhora. Contudo, não são apresentados exames laboratoriais que demonstrem o comportamento glicêmico durante o período dos referidos tratamentos (tanto para o tratamento anterior, quanto para o atual). Nesse contexto, pleiteia o fornecimento judicial dos medicamentos empagliflozina + linaglipitina e pioglitazona.
Essa nota versará sobre a 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).

Tecnologia 317339-B

CID: E14.9 - Diabetes mellitus não especificado - sem complicações

Diagnóstico: Diabetes mellitus não especificado - sem complicações

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: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Via de administração: VO

Posologia: Rosuvastatina 10mg e Ezetimiba 10mg - Tomar 1 comprimido depois do jantar em dias alternados.

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: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: atorvastatina, pravastatina, sinvastatina, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato, genfibrozila e ácido nicotínico (2).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A rosuvastatina é um medicamento da classe das estatinas, sendo considerada de moderada a alta potência, dependendo da dose utilizada. Seu mecanismo de ação envolve a redução da síntese do colesterol e a diminuição dos níveis do LDL-C, acarretando, em última análise, redução do risco cardiovascular (1,2). Por sua vez, a ezetimiba é um medicamento que inibe de forma seletiva a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados por meio da inibição do transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsável pela captação intestinal de colesterol e de fitosteróis. Isto leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sanguíneo (7).

Especificamente, a associação destes dois medicamentos foi avaliada no estudo I-ROSETTE (Ildong ROSuvastatin & ezETimibe for hypercholesTElolemia) (8). Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, multicêntrico, de 8 semanas, realizado em 20 hospitais na República da Coreia. Pacientes com hipercolesterolemia que necessitaram de tratamento médico de acordo com as diretrizes do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III foram elegíveis para participação no estudo. Foram randomizados 396 pacientes para receber ezetimiba 10 mg/rosuvastatina 20 mg, ezetimiba 10 mg/rosuvastatina 10 mg, ezetimiba 10 mg/rosuvastatina 5 mg, rosuvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg ou rosuvastatina 5 mg. O desfecho primário foi a diferença na alteração percentual média da linha de base no nível de LDL colesterol (LDL-C) após 8 semanas de tratamento entre os grupos de tratamento com ezetimiba/rosuvastatina e rosuvastatina. Após 8 semanas de tratamento duplo-cego, as alterações percentuais nos níveis médios ajustados de LDL-C na semana 8 em comparação com os valores basais foram -57,0% e -44,4% no total de ezetimiba/rosuvastatina e total dos grupos rosuvastatina, respectivamente (P<0,001). A eficácia na redução do LDL-C de cada uma das combinações de ezetimiba/rosuvastatina foi superior à de cada uma das respectivas doses de rosuvastatina. O número de pacientes que atingiram os níveis alvo de LDL-C na semana 8 foi significativamente maior no grupo de ezetimiba/rosuvastatina (180 [92,3%] de 195 pacientes) do que no grupo de monoterapia com rosuvastatina (155 [79,9%] de 194 pacientes) (P<0,001). Não houve diferenças significativas na incidência de efeitos adversos. Não foram reportadas as incidências de eventos cardiovasculares.

Quando buscados estudos que avaliaram pacientes com doença cardiovascular já diagnosticada, foram encontrados pelo menos cinco estudos (9-14). De maneira geral (e de acordo com o estudo descrito acima) todos eles apontam para uma redução maior dos níveis de LDL-C com o uso da associação de rosuvastatina e ezetimiba, com tamanho de efeito de cerca de 10% (15). Apesar disso, em nenhum deles é demonstrado que este efeito leve a menor incidência de eventos cardiovasculares. De fato, a única exceção é um estudo piloto, aberto, de pacientes que seriam submetidos a uma cirurgia vascular (14). Quando comparados os eventos cardiovasculares maiores dentro de 30 dias após a cirurgia não foi observada diferença: 6,6% no grupo rosuvastatina versus 5,6% na combinação (P=0,72). Entretanto, do mês 1 ao 12 do período de acompanhamento, o desfecho primário foi observado em 9 pacientes do grupo rosuvastatina e 2 no grupo combinação (P=0,04). Esses resultados devem ser vistos com extrema cautela, em especial pelo pequeno número de pacientes e eventos.

Outros dois estudos que avaliaram a associação de ezetimiba com uma estatina (como a rosuvastatina) em pacientes que já apresentavam alguma doença cardiovascular (prevenção secundária) foram os estudos IMPROVE-IT e RACING (16,17).

No IMPROVE-IT, 18.144 pacientes com síndrome coronariana aguda nos últimos 10 dias e LDL-C de 50 a 100 mg/dL se em terapia hipolipemiante, ou LDL-C de 50 a 125 mg/dL se não estivessem em terapia hipolipemiante, foram randomizados para sinvastatina 40 mg/dia mais ezetimiba 10 mg/dia, ou sinvastatina 40 mg/dia mais placebo. A mediana do LDL-C alcançado, ponderada no tempo, foi inferior no braço da ezetimiba/sinvastatina (53,7 versus 69,5 mg/dL). Após um acompanhamento médio de seis anos, houve uma redução no desfecho composto primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, angina instável que requer hospitalização, revascularização coronariana mais de 29 dias após a randomização, acidente vascular cerebral não fatal) no braço da ezetimiba/sinvastatina (taxa de risco [HR] 0,94; IC95% 0,89 a 0,99). Isto resultou numa redução absoluta na taxa do desfecho primário em sete anos (32,7 versus 34,7 por cento). Não houve redução na mortalidade por todas as causas (HR 0,99, IC95% 0,91 a 1,07) ou na mortalidade cardiovascular (HR 1,00; IC95% 0,89 a 1,13); no entanto, o IAM (HR 0,87; IC95% 0,80 a 0,95) e o AVC (HR 0,86; IC95% 0,73 a 1,00) foram reduzidos (16). Cabe ressaltar que eram pacientes de muito alto risco cardiovascular (10 dias

após uma síndrome coronariana aguda) e que o tamanho de efeito do benefício do uso da combinação foi de pequena magnitude e com significância estatística marginal.
O estudo aberto e randomizado RACING, realizado na Coreia do Sul, comparou estatina em dose moderada (rosuvastatina 10 mg) mais ezetimiba com terapia com estatina em altas doses (rosuvastatina 20 mg) em 3.780 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Após três anos, as taxas do desfecho primário (um composto de morte cardiovascular, eventos cardiovasculares maiores, acidente vascular cerebral não fatal) foram semelhantes (não inferiores) nos grupos de tratamento (9,1 versus 9,9 por cento; diferença absoluta -0,78 por cento, IC90% - 2,39 a 0,83). A cada ano de acompanhamento, concentrações de LDL-C <70 mg/dL foram observadas com mais frequência em pacientes designados para terapia combinada em comparação com altas doses de estatinas em monoterapia; por exemplo, no ano 3 do estudo, o LDL-C era <70 mg/dL em 72% versus 58%. A descontinuação ou redução da dose do medicamento em estudo devido à intolerância às estatinas que pode se desenvolver em doses moderadas a altas foram menos frequentes com a terapia combinada em comparação com o grupo de monoterapia com altas doses de estatinas (4,8 versus 8,2 por cento, p<0,0001) (17).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
ROSUVASTATINA CÁLCICA;EZETIMIBA	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BLAL AL X 30	7	R$ 52,64	R$ 368,48

* 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 combinação de ezetimiba e rosuvastatina é produzida e comercializada por diversas empresas farmacêuticas. De acordo com a prescrição médica e consulta à tabela CMED em abril de 2024, foi elaborada a tabela acima.
Não localizamos avaliações econômicas de agências nacionais ou internacionais sobre o uso da tecnologia pleiteada. Também não localizamos estudos sob a perspectiva do sistema de saúde brasileiro.
Em um estudo chinês, no contexto de prevenção secundária, a relação custo-efetividade incremental (RCEI) foi de 47.102,99 CNY por QALY ganho, que não atingiu o limite do produto interno bruto (PIB) per capita de 59.660 CNY por QALY em 2017 na China, sendo considerada uma terapia custo-efetiva (18). Aqui cabe pontuar que o estudo que forneceu dados de benefício da combinação de medicamentos, novamente, somente demonstrou melhora do LDL-C, sem demonstrar benefícios em eventos cardiovasculares. Estes, foram derivados de outros estudos.
Um segundo estudo, desta vez sob a perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido, avaliou o impacto potencial de longo prazo no estado de saúde da prescrição de ezetimiba em combinação com terapia com estatina em pacientes com DCV estabelecida e a custo-efetividade em um modelo econômico de saúde (19). Para uma coorte de 1.000 pacientes

homens hipotéticos com 55 anos de idade, a ezetimiba coadministrada com a terapia atual com estatina foi estimada para prevenir uma média de 43 infartos do miocárdio não fatais, 7 acidentes vasculares cerebrais não fatais e 26 mortes cardiovasculares ao longo da vida, em comparação com a conduta de dobrar a dose de estatina que o paciente vinha usando. Os eventos evitados forneceriam uma média de 134 anos de vida ajustados pela qualidade adicionais (QALYs). Com um custo incremental médio de 3.693.000 libras, o custo com desconto vitalício por QALY ganho seria de 27.475 libras (IC95% 27.331 libras a 27.620 libras) e aumentaria para 32.000 libras para homens com 75 anos. Os autores concluíram que em alguns casos a coadministração de ezetimiba pode ser custo-efetiva em comparação com a monoterapia com estatina, mas existem várias limitações com este modelo, de forma que os efeitos econômicos da ezetimiba devem ser revistos quando os dados de eficácia e segurança de longo prazo estiverem disponíveis.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução de LDL-C em cerca de 10% quando comparado com o uso de estatina isoladamente, sem comprovação de diminuição de eventos cardiovasculares.

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

Conclusão

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da associação de rosuvastatina e ezetimibe leva a uma maior diminuição dos níveis de LDL colesterol quando comparado com o uso de estatina de forma isolada. Entretanto, o impacto dessa diminuição sobre a incidência de eventos cardiovasculares é desconhecido e não foi demonstrado que o uso da associação destes dois medicamentos leva a uma maior prevenção desses eventos. Os estudos disponíveis ainda apontam que esta tecnologia pode ser custo-efetiva, mas apresentam como limitação importante exatamente o fato de que não há comprovação do benefício sobre desfechos clínicos.
Além disso, não consta, nos autos do processo, informações de que foram esgotadas todas as opções terapêuticas disponíveis no SUS para o paciente em tela ou que subsidiem contraindicação às alternativas disponíveis.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Faludi AA, Izar MC de O, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Arq Bras Cardiol. 2017 Jul;109(2 Supl 1):1–76.
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. 2019. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/pcdt_dislipidemia.pdf
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Comparative Effectiveness of Rosuvastatin Versus Other Statins: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. 2011 [citado em 07 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2011/L0247-Rosuvastatin_final.pdf

4. Overview | Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification | Guidance | NICE. [cited 2021 May 7]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181
5. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. Eur Heart J. 2011 Jun;32(11):1409–15.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994 Nov 19;344(8934):1383–9.
7. CONITEC. Ezetimiba no tratamento da dislipidemia. Relatório Nº 376 Agosto/2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ezetimiba_Dislipidemias.pdf
8. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W, Cho SK, Kim SY, Yoo BS, Sung KC, Rha SW, Shin JH, Han KR, Chung WS, Hyon MS, Lee HC, Bae JH, Rhee MY, Kwan J, Jeon DW, Yoo KD, Kim HS. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther. 2018 Feb;40(2):226-241.e4.
9. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis. 2014;232 (1):86–93. 76.
10. Ran D, Nie HJ, Gao YL, et al. A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. Int J Cardiol. 2017;235:49–55.
11. Obonska K, Kasprzak M, Tymosiak K, et al., Low dose of ROSuvastatin in combination with EZEtimibe effectively and permanently reduce low density lipoprotein cholesterol concentration independently of timing of administration (ROSEZE): a randomized, crossover study - preliminary results. Cardiol J. 2021;28(1):58–66.
12. Wang X, Zhao X, Li L, et al. Effects of combination of ezetimibe and rosuvastatin on coronary artery plaque in patients with coronary heart disease. Heart Lung Circ. 2016;25(5):459–465.
13. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Int Heart J. 2015;56(3):278–285.
14. Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI, et al. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: results of a pilot study. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013;18(1):5–12.
15. Barrios V, Escobar C. Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe: treating hypercholesteremia according to cardiovascular risk. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Jul;14(7):793-806.
16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372:2387.
17. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2022; 400:380.
18. Yang H, Li N, Zhou Y, Xiao Z, Tian H, Hu M, Li S. Cost-Effectiveness Analysis of Ezetimibe

as the Add-on Treatment to Moderate-Dose Rosuvastatin versus High-Dose Rosuvastatin in the Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases in China: A Markov Model Analysis. Drug Des Devel Ther. 2020 Jan 14;14:157-165.
19. Ara R, Pandor A, Tumur I, Paisley S, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Durrington P, Chilcott J. Estimating the health benefits and costs associated with ezetimibe coadministered with statin therapy compared with higher dose statin monotherapy in patients with established cardiovascular disease: results of a Markov model for UK costs using data registries. Clin Ther. 2008 Aug;30(8):1508-23.

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, LAUDO3), a parte autora, com 68 anos, possui diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e dislipidemia. Foi submetida (Evento 15) nota técnica descrevendo o cenário da DM2 e avaliação sobre os medicamentos pleiteados para aquela condição. Em relação à dislipidemia, o paciente já fez uso de sinvastatina, apresentando efeitos secundários, os quais não foram mencionados no laudo. Por não apresentar efeitos clínicos satisfatórios, foi-lhe prescrito o medicamento rosuvastatina e ezetimiba. Nesse contexto, pleiteia o fornecimento judicial dessa associação, sobre a qual versará a presente nota.
A hipercolesterolemia ou dislipidemia é um dos fatores de risco cardiovasculares para aterosclerose, fortemente associada ao infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade (1,2). O uso de fármacos que diminuem os níveis de colesterol total - particularmente, o nível de colesterol contido nas partículas de LDL (LDL-C) (popularmente denominado “colesterol ruim”) - é a principal estratégia terapêutica para o tratamento da dislipidemia e, com isso, redução do risco cardiovascular (1-3). A classe farmacológica das estatinas é a de escolha para o tratamento da dislipidemia, em conjunto com terapia nutricional e exercícios físicos (4), com efeito comprovado na redução do LDL e de eventos cardiovasculares em ensaios clínicos e metanálises (5,6).
As Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias recomendam que, no tratamento desta doença, deve ser utilizada a estatina que estiver disponível, já que todas elas foram capazes de reduzir mortes e/ou eventos cardiovasculares em estudos clínicos (1). A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) afirma que a rosuvastatina apresenta eficácia e perfil de efeitos adversos semelhantes às outras estatinas (3).

Tecnologia 317339-C

CID: E14.9 - Diabetes mellitus não especificado - sem complicações

Diagnóstico: Diabetes mellitus não especificado - sem complicações

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 30mg - Tomar 1 comprimido por dia.

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: 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 Anual
CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA	30 MG COM CT BL AL AL X 30	13	R$ 50,37	R$ 654,81

* 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 abril de 2024 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. Ademais, a pioglitazona apresenta potenciais efeitos adversos importantes e graves. Além disso, 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]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Empagliflozina_DM2eDoencaCardiovascular.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. 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. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/RRPCDTDM2_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: Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDO3), a parte autora, com 68 anos, possui diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e dislipidemia. Em relação ao DM2, o paciente já fez uso de metformina de liberação prolongada e glibenclamida, sem resposta clínica adequada. Pelo quadro descompensado de DM2, foram-lhe prescritos os medicamentos empagliflozina + linaglipitina e pioglitazona, com os quais têm apresentado melhora. Contudo, não são apresentados exames laboratoriais que demonstrem o comportamento glicêmico durante o período dos referidos tratamentos (tanto para o tratamento anterior, quanto para o atual). Nesse contexto, pleiteia o fornecimento judicial dos medicamentos empagliflozina + linaglipitina e pioglitazona. Foram submetidas notas técnicas sobre os pleitos de rosuvastatina e ezetimiba, empagliflozina e linaglipitina, e a presente nota versará sobre o medicamento cloridrato de 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).