ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130
E-mail: nat@saude.sc.gov.br

NOTA TÉCNICA n° 117/2018

Tecnologia: Linagliptina (Trayenta®) e Glimepirida
Autor (a): A.M.A.M., 76 anos, feminino.
Processo n°: 5001771-65.2018.4.04.7204
Comarca/Subseção Judiciária: Criciúma
Réu (s): Município de Criciúma, Estado de Santa Catarina e União
Processo recebido em: 16/03/2018
Nota técnica emitida em: 20/03/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de paciente que segundo a médica que a assiste, em atestado datado de 30/01/2018 (Evento 1, OUT2, Página 21), *"tem diabetes tipo 2 complicada com neuropatia e nefropatia diabéticas, necessitando do medicamento Trayenta 5 (linagliptina) que não pode ser substituído pelos fornecidos pelo SUS pela insuf. renal crônica"*. Em formulário para requerimento de medicamento datado de 31/08/2017 (Evento 1, OUT2, Página 5 e 6), a médica também informa que a autora já fez uso dos seguintes medicamentos disponibilizados pelo SUS: glibenclamida, metformina, insulina NPH e insulina regular e que veio a desenvolver um quadro de Insuficiência Renal Crônica. A médica salienta que a paciente necessita do medicamento Trayenta (Linagliptina 5 mg) e Glimepirida 4 mg de uso contínuo, e que estes "*não podem ser substituídos pelos fornecidos pelo SUS devido a Insuficiência Renal Crônica".*

PERGUNTA DA PESQUISA (PICO) E FONTES DA LITERATURA

P: *Diabetes mellitus* não-insulino-dependente e Insuficiência Renal Crônica (IRC)
I: Linagliptina, Glimepirida
C: Metformina, Glibenclamida, Insulinas NPH e Regular
O: Controle da hiperglicemia

A busca eletrônica foi sistematizada e realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, na data de 19 de março de 2018. Além da referida base de dados, *Dynamed*, Diretrizes e Recomendações nacionais e internacionais também foram analisadas, e entre as agências recomendatórias analisadas estão: Comissão Nacional de

Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

CID10 E11 – Diabetes Mellitus Não-Insulino-Dependente

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada pela presença de hiperglicemia resultante de defeitos na ação e/ou na secreção de insulina pelo pâncreas, também descrita como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos. Quando a doença não é tratada e controlada, as comorbidades associadas se agravam devido aos efeitos prejudiciais da hiperglicemia. O DM tipo 2 (DM2) caracteriza-se por dois mecanismos fisiopatológicos principais: a resistência à insulina, que resulta em aumento da produção hepática de glicose e redução da sua utilização periférica, e o comprometimento da função secretora das células beta-pancreáticas. É o tipo mais comum de DM em adultos (90-95%) e está diretamente associado com fatores de risco como obesidade e síndrome metabólica (hipertensão arterial, dislipidemia, hiperuricemia e obesidade visceral). Além disso, o DM2 possui fator genético (familiar) importante[1,2]. Os pacientes com DM2 não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem necessitar de tratamento com insulina para estabelecer controle glicêmico adequado[2].

TECNOLOGIAS SOLICITADAS

DCB: Linagliptina	**Forma farmacêutica:** Comprimidos revestidos
Classe terapêutica: Antidiabético	**Concentração:** 5 mg
Tempo de tratamento: Uso contínuo	**Posologia:** 1 comprimido pela manhã
Indicação em bula: Tratamento do *Diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2), para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizado como monoterapia ou em associação a metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, insulina (com ou sem metformina) ou metformina mais sulfonilureias[3].	
Registros: (X) ANVISA[4] (X) FDA[5] (X) EMA[6] (X) CANADÁ[7] (X) REINO UNIDO[8] (X) AUSTRÁLIA[9]	
Avaliação pela CONITEC: (X) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL	
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?	
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?	

Bula profissional do medicamento[3] e receituário médico anexado aos autos (Evento 1, OUT2, Página 20).

Em 2012, a **agência recomendatória do Canadá** (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH))[10] reportou a recomendação que, a linagliptina foi listada como a terceira linha de tratamento, **após terapia não responsiva à metformina e sulfonilureias e quando o uso de insulinas não for uma opção, no controle glicêmico de pacientes com DM2 descompensado**. A agência ressalta que, o uso da linagliptina quando em monoterapia ou em associação a outros antidiabéticos, deve ser realizado mediante controle da dieta e realização de atividades físicas. O CADTH, em 2017, emitiu alerta referentes ao uso da linagliptina, acerca da confirmação da ligação entre o uso de inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4; classe da linagliptina) e o desenvolvimento de dores articulares severas (artralgia)[11].

Em 2015, a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)[12] publicou um algoritmo para o tratamento de adultos com DM2. Nesse algoritmo, a associação entre três hipoglicemiantes orais (por exemplo, metformina + sulfonilureia + inibidor DPP-4 – grupo da linagliptina) com diferentes mecanismos de ação é recomendada como opção terapêutica em pacientes com valores de hemoglobina glicada não controlada[12].

O NAT-Jus/SC considera importante esclarecer que as recomendações emitidas por estas agências internacionais não são obrigatórias no Brasil, entretanto, certamente descrevem informações complementares importantes visando garantir melhor eficácia e segurança terapêutica[20].

DCB: Glimepirida	**Forma farmacêutica:** Comprimidos simples	
Classe terapêutica: Antidiabético	**Concentração:** 4 mg	
Tempo de tratamento: Uso contínuo	**Posologia:** 1 comprimido 2 vezes ao dia	
Indicação em bula: Tratamento oral de *Diabetes mellitus* não insulino-dependente (Tipo 2 ou diabetes do adulto), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso. Pode ser associada a outros antidiabéticos orais que não estimulam a secreção de insulina e pode ser associada à metformina quando os níveis glicêmicos não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e uso de glimepirida ou metformina em monoterapia. Também pode ser utilizada em associação com insulina[13].		
Registros: (X) ANVISA[14] (X) FDA[15] (X) EMA[16] (X) CANADÁ[17] (X) REINO UNIDO[18] (X) AUSTRÁLIA[19]		
Avaliação pela CONITEC: (X) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL		
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?		
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?		
Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não ( )** **Sim (X)**	Atorvastatina 20 mg e Formoterol 12 mcg+budesonida 400 mcg

Possui investida judicial?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.
Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento[13] e receituário médico anexado aos autos (Evento 1, OUT2, Página 20).

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

O NAT-Jus/SC considera importante esclarecer que com base nas plataformas que utiliza, não foram localizados estudos similares ao caso concreto da autora, qual seja, insucesso terapêutico com a utilização de metformina, glibenclamida e insulinas NPH e regular, inclusive com desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC), e posterior proposta de intervenção medicamentosa com linagliptina e glimepirida. Em adição, os estudos científicos baseados em evidências (do tipo revisão sistemática com ou sem meta-análise, estudos clínicos randomizados, entre outros) relativos ao uso de linagliptina no tratamento de DM2 com IRC, sem conflito de interesse, são inexistentes. Assim, nesse tópico foram utilizados as Diretrizes e Algoritmo da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), bem como um estudo de revisão que investigou o uso de medicamentos antidiabéticos orais mais novos (entre os quais, a linagliptina) em pacientes com DM2 e IRC.

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD 2015-2016)[23] e o algoritmo da SBD acerca de condutas terapêuticas no DM2 (2017)[22], afirmaram que o sucesso no tratamento da doença depende da implementação concomitante de três modalidades de intervenções: estratégias educacionais, estratégias de automonitorização e estratégias farmacológicas. Quando da associação ao tratamento da DM2, é recomendado a combinação de dois agentes antidiabéticos orais com mecanismos de ação diferentes, os quais demonstram queda da glicemia, com melhora do quadro metabólico confirmado pela dosagem de hemoglobina glicada[23]. O algorítimo enfatiza acerca da associação da metformina com as sulfonilureias (classe da glibenclamida e glimepirida) se insucesso após três a seis meses de uso de metformina[22]. **Segundo a diretriz, a glimepirida, uma sulfonilureia de segunda geração, é preferível quando de um ineficiente controle glicêmico com sulfonilureias de primeira geração (como a glibenclamida, disponível no SUS)[23]**. **Ainda, a metformina não é indicada quando da insuficiência renal crônica (caso da autora)[23].** Assim, como alternativa à metformina, cabe ao médico adicionar ou modificar o segundo agente antidiabético oral mais indicado para cada paciente individualmente. **No algorítimo é enfatizado que a linagliptina é um dos hipoglicemiantes orais que podem ser utilizados no tratamento oral da DM2[22].** No

mesmo algoritmo foi reportado que a insulinização intensiva (opção já utilizada pela médica que assiste a autora) é também indicada para pacientes com DM2 não controlada[22].

Em 2016, Davies e colaboradores[24], publicaram uma revisão acerca da utilização dos hipoglicemiantes orais mais novos (entre eles a classe da **linagliptina**, pleiteada) no tratamento da DM2 associada à insuficiência renal crônica (IRC). Na revisão, os autores mencionaram que os inibidores da DPP-4 (grupo da lanigliptina) foram efetivos na redução da hemoglobina glicada em pacientes com DM2 nos estágios 3-4 da insuficiência renal bem como benéficos na redução da albuminúria nesses pacientes. A linagliptina é metabolizada pelo fígado e não apresenta metabólitos ativos, sendo eliminada majoritariamente pelo sistema enterohepático (>70%) com eliminação renal mínima (<6%). Na mesma revisão, os autores discorreram acerca da cautela de uso da metformina em pacientes DM2 com IRC, salientando que a dose do medicamento deve ser ajustada de acordo com o estágio de insuficiência renal, e que, quando o paciente apresentar taxas de filtração glomerular inferior à 45 mL/minuto/1,73 m^2, a metformina deve ser interrompida, pois essa aumenta o risco de acidose lática. **Entre as conclusões, os autores mencionaram que a redução da albuminúria com o uso de DPP-4 (grupo da linagliptina) pode ser protetiva para os rins. Adicionalmente, a linagliptina (diferente de outros medicamentos hipoglicemiantes orais mais novos) pode ser utilizada sem a necessidade de ajuste da dose de acordo com a função renal.** Porém, os autores chamaram a atenção que estudos futuros envolvendo grandes populações são necessários, a fim de avaliar a segurança e a eficácia dos novos hipoglicemiantes orais na DM2 associada à IRC[24].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a doença que acomete a autora, qual seja DM2, considerando que tal doença, segundo a médica assistente, implica em hiperglicemia a curto prazo e complicações crônicas a longo prazo; considerando que a médica assistente também relata que todos os medicamentos orais e insulinas disponíveis pelo SUS, já foram utilizados pela autora; considerando que a médica também reporta que a autora apresenta quadro de neuropatia diabética e insuficiência renal crônica; considerando os dados de saúde baseada em evidências obtidos nas plataformas que o Núcleo utiliza, as recomendações internacionais e nacionais da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), as quais demonstraram que os hipoglicemiantes orais pleiteados (linagliptina e glimepirida) apresentam benefícios que possivelmente superam os riscos para a DM2 não controlada e

complicada pela IRC, os medicamentos pleiteados são alternativas medicamentosas adequadas ao caso concreto da autora. Adicionalmente, caso a autora seja contemplada com os medicamentos pleiteados, cabe salientar que, segundo a SBD é de fundamental importância que pacientes com DM2, mantenham dieta controlada e atividades físicas regulares para o melhor controle terapêutico da doença, prevenindo o risco de complicações do diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Classificação etiológica do diabetes mellitus. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/002-Diretrizes-SBD-Classificacao-pg5.pdf. Acesso em: 19/03/2018.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Epidemiologia e Prevenção do diabetes mellitus. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/001-Diretrizes-SBD-Epidemiologia-pg1.pdf. Acesso em: 19/03/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico Trayenta®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1286272017&pIdAnexo=4747359. Acesso em: 19/03/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351591275201010/?nomeProduto=trayenta. Acesso em: 19/03/2018.
5. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/201280s014lbl.pdf#page=14. Acesso em: 19/03/2018.
6. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acesso em: 19/03/2018.
7. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=3509&query=trajenta. Acesso em: 19/03/2018.
8. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=linagliptin. Acesso em: 19/03/2018.
9. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=trajenta&collection=tga-artg. Acesso em: 19/03/2018.
10. Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Trajenta_February_18_2012.pdf. Acesso em 19/03/2018.
11. Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?linkID=SSR00158. Acesso em 19/03/2018.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes. NICE guideline, 2015. Última atualização 2017.
13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico Glimepirida. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24806532016&pIdAnexo=4013856. Acesso em: 19/03/2018.
14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351696670201454/?substancia=5182. Acesso em: 19/03/2018.
15. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process. Acesso em: 19/03/2018.
16. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fincludes%2Fmedicines%2Fmedicines_landing_page.jsp&searchkwByEnter=false&quickSearch=GLIMEPIRIDE&keywordSearch=Submit. Acesso em: 19/03/2018.
17. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/query.php?drugquery=GLIMEPIRIDE. Acesso em: 19/03/2018.
18. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=glimepiride. Acesso em: 19/03/2018.

19. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=Glimepiride&collection=tga-artg. Acesso em: 19/03/2018.
20. Novaes HMD, Soárez, PC. Organizações de avaliação de tecnologias em saúde (ATS): dimensões do arcabouço institucional e político. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 32 Sup 2:e00022315, 2016.
22. Sociedade Brasileira de Diabetes. Conduta Terapêutica no Diabetes tipo 2: Algoritmo SBD 2017. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/POSICIONAMENTO-OFICIAL-SBD-02-2017-ALGORITMO-SBD-2017.pdf. Acesso em: 19/03/2018.
23. Sociedade Brasileira de Diabetes.Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf. Acesso em: 19/03/2018.
24. Davies et al. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. Clinical Pharmacology: Advances and ApplicationsDisponível em: http://dx.doi.org/10.2147/CPAA.S82008. 2016

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - *NAT-Jus/SC*
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio JF/SES/SC nº 04/2017