



NOTA TÉCNICA nº 766/2018

Tecnologia: dapagliflozina + metformina 5/1000 (Xigduo®) e linagliptina 5 mg (Trayenta®)

Autor:

Processo nº:

Comarca/Subseção Judiciária:

Réu (s): Município de Criciúma, Estado e União

Processo recebido em: 20/11/2018

Nota técnica emitida em:

É importante ressaltar que esta Nota Técnica foi elaborada com base no caso concreto da autora, considerando suas comorbidades, tratamentos prévios e medicamentos pleiteados. A utilização desta Nota Técnica para casos semelhantes deve ser avaliada.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO CONCRETO

A autora do processo é uma mulher, com 69 anos, a qual segundo a médica assistente (Evento 1, RECEIT4, Página 3) é acometida de *“diabetes tipo 2 há 20a, iniciou tratamento com glibenclamida e metforminas, insulinas NPH e Reg há 15a – hipoglicemias graves [...] E11 [...] sem controle adequado”*. No prontuário médico (Evento 1, RECEIT4, Páginas 6-14) anexado aos autos processuais constam informações que sugerem a não adesão ao tratamento, tais como: *“dieta irregular, não consegue caminhar, internações anteriores por diabetes descompensada, família inteira diabética”* (Evento 1, RECEIT4, Página 6), *necessidade de “aderência ao tratamento com aumento da dose de insulina”* (Evento 1, RECEIT4, Página 7), *prescrição de sibutramina para redução de peso* (Evento 1, RECEIT4, Página 8) com consequente redução de peso e valores glicêmicos, *necessidade de cirurgia de revascularização cardíaca* (Evento 1, RECEIT4, Página 9) com prescrição de acompanhamento nutricional, *novo procedimento de revascularização do miocárdio com necrose da perna* (Evento 1, RECEIT4, Página 10), *tratamento a laser para a retinopatia* (Evento 1, RECEIT4, Página 10), *novo ganho de peso (aproximadamente 9 Kg) e aumento dos índices glicêmicos* (Evento 1, RECEIT4, Página 11), *“lembrar de aplicar a insulina do almoço”* (Evento 1, RECEIT4, Página 14). A médica assistente informa ainda no Formulário do COMESC (Evento 1, RECEIT4, Página



3) que a autora faz uso de outras medicações, tais quais, nitrendipino e valsartana para tratamento da hipertensão arterial; citalopram para sintomas depressivos; atorvastatina para hipercolesterolemia pura e cilostazol para problemas circulatórios.

PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA

P - população/problema	DM2
I - intervenção	dapagliflozina + metformina
C - controle	Glibenclamida, gliclazida, metformina
O - desfechos (<i>outcomes</i>)	Controle glicêmico

P - população/problema	DM2
I - intervenção	linagliptina
C - controle	Glibenclamida, gliclazida, metformina
O - desfechos (<i>outcomes</i>)	Controle glicêmico

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 da célula β . 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 adequado².

HISTÓRICO DE SOLICITAÇÕES DO (A) AUTOR (A)

Possui investida no SUS via CEAF*?	Não ()	Atorvastatina para CID10 E78.0 hiperco-
------------------------------------	---------	---



ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC

	Sim (X)	lesterolemia pura (vigências 01/09/2018-30/11/2018 e 01/12/2018-28/02/2018)
Possui investida judicial?	Não (X) Sim ()	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

DESCRIÇÃO E CONSIDERAÇÕES DA TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: dapagliflozina + cloridrato de metformina (Xigduo®)	Forma farmacêutica: comprimidos revestidos de liberação modificada			
Classe terapêutica: Antidiabéticos	Concentração: 5/1000 mg			
Tempo de tratamento: uso contínuo	Posologia: Tomar 1 cp VO no café e 1 cp na janta			
Indicação em bula: é indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2 quando o tratamento com ambos dapagliflozina e metformina é apropriado ³ .				
Registros: (X) ANVISA ⁴ (X) FDA ⁵ (X) EMA ⁶ (X) CANADÁ ⁷ (X) REINO UNIDO ⁸ (X) AUSTRÁLIA ⁹				
Uso off-label? () SIM (X) NÃO				
Cuidados no armazenamento: (X) Não () Sim, qual?				
Receituário de controle especial: (X) Não () Sim, qual?				
CUSTO ESTIMADO DO TRATAMENTO				
PF	PMC* (ICMS 17%)	PMVG* (ICMS 17%)	Custo médio mensal (PMVG)	Custo médio anual (PMVG)
R\$ 137,09	R\$ 182,73	R\$ 137,09	R\$ 137,09	R\$ 164.508,00
PF: Preço Fabricante. PMC: Preço Máximo ao Consumidor. PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo * Tabela CMED atualizada em 15/10/2018				

Fonte: Bula profissional do medicamento³ e receituário médico anexado aos autos (Evento 1, RECEIT4, Página 1).

DCB: linagliptina (Trayenta®)	Forma farmacêutica: comprimidos revestidos			
Classe terapêutica: Antidiabéticos	Concentração: 5 mg			
Tempo de tratamento: uso contínuo	Posologia: tomar 1 cp no café			
Indicação em bula: é indicado para o tratamento do 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), metformina mais sulfonilureias ou metformina mais inibidores de SGLT-2 ¹⁰ .				
Registros: (X) ANVISA ¹¹ (X) FDA ¹² (X) EMA ¹³ (X) CANADÁ ¹⁴ (X) REINO UNIDO ¹⁵ (X) AUSTRÁLIA ¹⁶				
Uso off-label? () SIM (X) NÃO				
Cuidados no armazenamento: (X) Não () Sim, qual?				
Receituário de controle especial: (X) Não () Sim, qual?				
CUSTO ESTIMADO DO TRATAMENTO				
PF	PMC* (ICMS 17%)	PMVG* (ICMS 17%)	Custo médio mensal (PMVG)	Custo médio anual (PMVG)
R\$ 167,60	R\$ 223,40	R\$ 133,81	R\$ 133,81	R\$ 160.572,00
PF: Preço Fabricante. PMC: Preço Máximo ao Consumidor. PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo				



* Tabela CMED atualizada em 15/10/2018

Fonte: Bula profissional do medicamento¹⁰ e receituário médico anexado aos autos (Evento 1, RECEIT4, Página 1).

DISPONIBILIDADE DA TECNOLOGIA NO SUS E/OU AVALIAÇÃO PELA CONITEC

Os medicamentos pleiteados *dapagliflozina + metformina 5/1000 mg* e *linagliptina 5 mg* não pertencem ao elenco de medicamentos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)¹⁷ no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, os medicamentos pleiteados pela autora não foram, até o momento, avaliados pela Comissão de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)¹⁸.

TRATAMENTOS DISPONIBILIZADOS NO SUS PARA A PATOLOGIA

O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da DM2:

- Glibenclamida 5 mg
- Gliclazida 30 mg
- Cloridrato de Metformina 500 e 800 mg
- Insulinas NPH e Regular

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A Sociedade Brasileira de Diabetes, em suas Diretrizes 2017-2018¹⁹, recomenda que a escolha do melhor tratamento farmacoterapêutico deverá levar em conta a idade do paciente, comorbidades (complicações do diabetes ou outras), risco de hipoglicemias, valores glicêmicos, dentre outras. O tratamento medicamentoso na DM2 é dividido em quatro fases, iniciando-se, em geral, pela monoterapia com antidiabéticos orais (metformina, disponível no SUS), seguido pela terapia dupla oral (metformina + sulfonilureias, disponíveis de forma isolada no SUS), com posterior adição de insulinas e/ou um terceiro antidiabético oral de mecanismos de ação diferentes, podendo chegar à insulinização plena. Cabe salientar que os medicamentos pleiteados apresentam diferentes mecanismos de ação: dapagliflozina (inibidor da SGLT2), metformina (biguanidina) e linagliptina (inibidor da DPP-4). **A alteração de medicação ao longo das fases deve ser GRADUAL e dependente do controle glicêmico, da ocorrência de efeitos colaterais ao**



medicamento e das comorbidades associadas. Qualquer um dos medicamentos orais pleiteados podem ser combinados com a insulina, sendo que tal associação apresenta vantagens, tais como: melhor adesão ao tratamento com insulinas; melhor correção das alterações fisiopatológicas da DM2 e possível redução das doses de insulina. Além das medidas farmacológicas, a prática de atividades físicas, controle da dieta e medidas de autocuidado também são de suma importância para o controle da doença e sucesso da resposta ao(s) medicamento(s)¹⁹.

Em 2017, Lingvay²⁰ publicou uma revisão com **objetivo de sistematizar as evidências sobre tratamento combinado com antidiabéticos das classes de inibidores de cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT-2) (grupo da dapagliflozina pleiteada na associação com metformina) e inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (grupo da linagliptina) em pacientes com DM2.** Nesta revisão os autores referiram que o uso associado destes dois agentes pode ser vantajoso, em primeiro lugar pelo fato da combinação abordar vias fisiopatológicas complementares, em segundo lugar pela possibilidade de ser combinada com outro agente hipoglicemiante, como por exemplo: **metformina**, pioglitazona ou **insulina**. Em terceiro lugar, a combinação destes dois agentes proporciona maior eficácia de redução de HbA1c do que um dos agentes isoladamente e por fim, além de não aumentar o risco de hipoglicemia quando usadas em combinação com outras terapias que não insulina ou secretagogos de insulina. **Além disso, os autores afirmaram que a combinação tem o benefício adicional em relação a perda de peso potencial e que o componente SGLT-2 também leva a reduções modestas na pressão arterial.** Além disso, as evidências mostraram que a combinação de inibidor de SGLT-2/inibidor da DPP-4 como terapia inicial ou adicional à metformina apresentou hipoglicemia em menos de quatro por cento dos pacientes. **Como conclusão, os autores afirmaram que a combinação entre inibidor de SGLT-2/ inibidor de DPP-4 pode ser uma boa opção para tratamento de pacientes com DM2 sem controle da doença com metformina ou quando esta não for tolerada ou ainda em caso de contra-indicação.** Além disso, esta combinação é especialmente indicada para pacientes com HbA1c superior a 7,5%, podendo ser utilizada ainda em combinação com outros antidiabéticos, incluindo a insulina. **Por fim, salientaram que em relação ao tratamento a longo prazo (superior a um ano), com inibidor de SGLT-2/inibidor da DPP-4, são necessários mais estudos para confirmar os benefícios desta combinação**²⁰. Importante informar que o autor declarou conflito de interesse com a indústria farmacêutica.



Em 2014, Kate McKeage²¹ conduziu uma **revisão sistemática que avaliou a terapia medicamentosa para DM2 em associação com a linagliptina, um inibidor da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)**. Foram avaliados estudos com as combinações DPP-4 e metformina; **DPP-4 e outros antidiabéticos orais, com ou sem metformina**; DPP-4 e pioglitazona; DPP-4 e sulfonilureia (como a gliclazida); e DPP-4 e insulina. A linagliptina oral (5 mg/dia ou 2,5 mg/dia + metformina) melhorou o controle glicêmico tanto em monoterapia quanto em associação com outros antidiabéticos incluindo metformina, sulfonilureia, tiazolidinediona ou insulina. **A autora do estudo concluiu que a linagliptina é o primeiro inibidor da DPP-4 a ser eliminada por via não-renal, possibilitando seu uso em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal. Além disso, a linagliptina, como outros inibidores da DPP-4, está associada a um baixo risco de hipoglicemia, não tem efeito sobre o peso corporal e apresentou boa tolerância em pacientes idosos²¹.**

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando as informações técnicas supracitadas, os estudos e diretrizes da SBD citados ao longo da Nota Técnica, há benefício no uso associado dos medicamentos pleiteados para o tratamento da DM2. No entanto, para o caso concreto da autora, com diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2, em tratamento há 20 anos, já tendo utilizado as opções farmacoterapêuticas oferecidas pelo SUS (glibenclamida, metforminas, insulinas NPH e regular há 15 anos), apresentando hipoglicemias graves, glicemia sem controle adequado, retinopatia e com comorbidades como hipertensão arterial, hipercolesterolemia e problemas circulatórios, **se faz de suma importância a adesão ao tratamento por parte da autora inclusive no que tange as medidas não farmacológicas (dieta e exercícios físicos), caso contrário o sucesso do tratamento farmacológico será grandemente prejudicado.**

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Classificação e diagnóstico do diabetes *mellitus*. p. 19-26. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 21/11/2018.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Epidemiologia e impacto global do diabetes *mellitus*. p. 12-18. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 21/11/2018.



ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC

3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Bulário eletrônico Xigduo™ XR. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10169822018&pIdAnexo=10817778. Acesso em: 21/11/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351012399201705/?nomeProduto=xigduo>. Acesso em: 21/11/2018.
5. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205649s000lbl.pdf. Acesso em: 21/11/2018.
6. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=xigduo&btnG=Search&mid=>. Acesso em: 21/11/2018.
7. Canadá. Health Canada. The Drug and Health Product Register. Disponível em: <https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=3143&query=xigduo>. Acesso em: 21/11/2018.
8. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7612/smpc>. Acesso em: 21/11/2018.
9. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: <https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=dapagliflozin+%2F+metformin&collection=tga-artg>. Acesso em: 21/11/2018.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Bula do profissional do medicamento Trayenta®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1286272017&pIdAnexo=4747359. Acesso em: 21/11/2018.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351044370201756/?nomeProduto=linagliptina>. Acesso em: 21/11/2018.
12. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=201280>. Acesso em: 21/11/2018.
13. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=linagliptin&btnG=Search&mid=WC0b01ac058001d124>. Acesso em: 21/11/2018.
14. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: <https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=3519&query=linagliptin>. Acesso em: 21/11/2018.
15. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4762/smpc>. Acesso em: 21/11/2018.
16. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Galvus. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=175499. Acesso em: 21/11/2018.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2017 (RENAME). Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf. Acesso em: 21/11/2018.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão de Incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>. Acesso em: 21/11/2018.
19. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 21/11/2018.
20. Lindvay, I. Sodium glucose cotransporter 2 and dipeptidylpeptidase-4 inhibition: promise of a dynamic duo. *Endocrinology practice*. 2017, 23(7): 831-840. Doi: 10.4158/EP161725.RA.
21. Mckeage, Kate. Linagliptin: An Update of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2014, 74(16):1927-1946. Doi: 10.1007%2Fs40265-014-0308-3.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário – NAT-Jus/SC

Portaria nº 643, de 12/07/2017

Convênio JF/SES/SC nº 04/2017