Nota Técnica 85868

Data de conclusão: 20/07/2022 19:06:20

Paciente

Idade: 42 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sarandi/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 85868

CID: E11.7 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações múltiplas

Diagnóstico: Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações múltiplas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE METFORMINA + VILDAGLIPTINA

Via de administração: VO

Posologia: metformina 2.000 mg ao dia em comprimido combinado à vildagliptina 100 mg ao 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 METFORMINA + VILDAGLIPTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o tratamento do DM2, o SUS disponibiliza os seguintes medicamentos: metformina, glibenclamida, gliclazida, dapafliflozina e insulina NPH e insulina regular (8).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + VILDAGLIPTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 129,47

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + VILDAGLIPTINA

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 METFORMINA + VILDAGLIPTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento pleiteado no processo é uma associação de metformina e vildagliptina. A vildagliptina 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 β-pancreáticas, entre outras ações que vão resultar em diminuição da glicose plasmática (9).
A associação desses dois fármacos em um único comprimido não foi testada em estudos clínicos, entretanto foi demonstrada a bioequivalência deste medicamento com os comprimidos de vildagliptina e cloridrato de metformina co administrados. Dessa forma, para avaliação da eficácia do fármaco pleiteado serão citados estudos em que a vildagliptina foi adicionada ao tratamento com metformina, uma vez que essa é a primeira linha no tratamento do DM tipo 2 e está amplamente disponível no SUS.
Dois estudos randomizados avaliaram a adição de vildagliptina em pacientes com DM2 inadequadamente controlados com metformina (10,11). O primeiro ensaio clínico, duplo-cego, multicêntrico, randomizou 107 pacientes para receber placebo (n=51) ou vildagliptina 50 mg por dia (n=56) (10). O estudo teve duração de 12 semanas, com extensão de mais 40 semanas naqueles pacientes que completaram o estudo principal e concordaram em participar da extensão. O grupo randomizado para vildagliptina teve uma queda de 0,6% da HbA1c média na semana 12. Por sua vez, o grupo placebo não apresentou queda na HbA1c. Ao final do período de extensão, a diferença entre os grupos em na HbA1c foi de -1,1% (P<0,0001).
O segundo estudo teve desenho semelhante, randomizando desta vez 177 pacientes para receber 50 mg de vildagliptina por dia, 185 para receber 100 mg de vildagliptina por dia e 182 pacientes para receber placebo (11). Todos os pacientes vinham em uso de metformina e com controle glicêmico inadequado (HbA1c 7,5-11%). A diferença média na HbA1c entre os grupos vildagliptina e placebo foi de 0,7% (P <0,001) e -1,1% (P <0,001) em pacientes recebendo 50 ou 100 mg de vildagliptina por dia, respectivamente. Os eventos adversos foram relatados por 63,3, 65,0 e 63,5% dos pacientes que receberam 50 mg de vildagliptina diariamente, 100 mg de vildagliptina diariamente ou placebo, respectivamente. Eventos adversos gastrintestinais foram relatados por 9,6, 14,8 e 18,2% dos pacientes que receberam 50 mg de vildagliptina diariamente, 100 mg de vildagliptina diariamente ou placebo, respectivamente (P = 0,022 vs. placebo).
Além destes estudos comparando a vildagliptina com placebo, três outros estudos a comparam com outros medicamentos para tratamento de DM2 (12-14). No primeiro estudo, com duração de 24 semanas, a vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia) foi comparada à pioglitazona (30 mg uma vez ao dia) em pacientes controlados inadequadamente com metformina (12). As reduções médias a partir da HbA1c inicial de 8,4% foram de -0,9% com a adição vildagliptina à metformina e de -1,0% com a adição da pioglitazona à metformina. Pacientes que receberam pioglitazona associada à metformina tiveram aumento no peso de 1,9 kg. Pacientes que receberam vildagliptina em associação à metformina tiveram aumento de peso de 0,3 kg. No estudo de extensão de 28 semanas, os resultados de redução de HbA1c foram similares entre

grupos de tratamento e diferenças no peso corpóreo foram aumentadas.
O segundo estudo, com 2 anos de duração, comparou a vildagliptina (100 mg/dia) com a glimepirida (até 6 mg/dia) em pacientes tratados com metformina (13). Após 1 ano, reduções médias na HbA1c foram -0,4% com vildagliptina associada à metformina e -0,5% com glimepirida associada à metformina. Houve redução de 0,2 kg quando a vildagliptina foi adicionada ao tratamento com metformina e aumento de 1,6 kg com a adição de glimepirida. A incidência de hipoglicemia foi significativamente mais baixa no grupo da vildagliptina (1,7%) comparado ao grupo da glimepirida (16,2%). Ao final do estudo, a HbA1c foi similar aos valores basais em ambos grupos de tratamento e as mudanças no peso corpóreo e diferenças na hipoglicemia foram mantidas. A terceira comparação foi de vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia) com outra sulfonilureia (gliclazida na dose de até 320 mg/dia) em pacientes controlados inadequadamente com metformina (14). Após 1 ano, as reduções médias na HbA1c foram de -0,81% com adição da vildagliptina à metformina e de -0,85% com adição da gliclazida à metformina. A variação do peso com vildagliptina foi de +0,1 kg comparado ao ganho de peso de +1,4 kg com gliclazida. O número de pacientes que sofreram eventos hipoglicêmicos foi o mesmo nos dois grupos tratados, entretanto, o número de pacientes que sofreram dois ou mais eventos hipoglicêmicos foi maior no grupo metformina + gliclazida (0,8%) do que no grupo metformina + vildagliptina (0,2%).

A associação de vildagliptina e metformina é fabricada pela empresa Novartis Biociências S.A. e vendida sob o nome comercial Galvus Met®. De acordo com consulta à tabela CMED em abril de 2022 e os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) do sistema de saúde canadense não avaliou a incorporação da vildagliptina, pois esse fármaco não tem registro naquele país. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não avaliou o uso da sitagliptina em pacientes com DM tipo 2. Na Escócia, o Scottish Medicines Consortium (SMC) aceita o uso da associação sitagliptina mais metformina em combinação com uma sulfonilureia (ou seja, terapia de combinação tripla) como um adjunto à dieta e exercícios em pacientes inadequadamente controlados com sua dose máxima tolerada de metformina e uma sulfonilureia (17).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: reduzir a HbA1c em cerca de 0,7% em comparação com o placebo e de maneira equivalente em comparação com outros fármacos para tratamento de DM2 (incluindo as sulfoniluréias, disponíveis no SUS).

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + VILDAGLIPTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da vildagliptina em associação com a metformina no tratamento do DM tipo 2 tem a capacidade de reduzir a HbA1c em cerca de 0,7% em comparação com o placebo e de maneira equivalente em comparação com outros fármacos para tratamento de DM2 (incluindo as sulfoniluréias, disponíveis no SUS). Além disso, não há evidência científica que demonstre redução das complicações crônicas do DM com o uso da classe dos inibidores da DPP-4 e este aspecto não foi estudado para vildagliptina.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Weinert LS, Leitão CB, Schmidt MI, Schaan B. Diabetes Melito: Diagnóstico e Tratamento. In: Duncan BD, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 8 setembro 2015. p. 905–19.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel: o que é, como funciona, quando utilizar e resultados. 2019 Disponível em : https://saude.gov.br/saude-de-a-z/vigitel
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. 2019 Jan 1;42(Supplement 1):S61–70.
4. Sanghani NB, Parchwani DN, Palandurkar KM, Shah AM, Dhanani JV. Impact of lifestyle modification on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab. 2013 Nov;17(6):1030–9.
5. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. Diabetes Care. 1994 Jan;17(1):30–6.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf
7. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98–110.
8. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Diabetes_Melito_Tipo_2_CP_33_2020.pdf
9. 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.
10. Ahrén B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(12):2874.
11. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care. 2007;30(4):890.
12. Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Obes Metab. 2009 Jun;11(6):589-95.
13. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab. 2010 Sep;12(9):780-9.
14. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. Diabet Med. 2010 Mar;27(3):318-26.
15. Scottish Medicines Consortium (SMC). Vildagliptin/metformin (Eucreas). Disponível em https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vildagliptinmetformin-eucreas-abbreviatedsubmission-47708/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em atestado médico (Evento 1, INIC1, Página 36), a parte autora possui diagnóstico de diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), de depressão e de ansiedade generalizada. Em função disso, faz uso de metformina 2.000 mg ao dia em comprimido combinado à vildagliptina 100 mg ao dia, empagliflozina 5 mg ao dia em comprimido combinado à linagliptina 25 mg ao dia, topiramato 25 mg ao dia, enalapril 20 mg ao dia e colecalciferol 7.000 Ui por semana (Evento 1, INIC1, Página 38). Essa nota técnica será sobre o pleito da associação de metformina e vildagliptina.
O DM2 é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associado à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito através 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 dados coletados em 2019 pelo VIGITEL, estima-se que o Brasil tenha 7,5% da sua população adulta diagnosticada com esta doença (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 (1). O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia com finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas. 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 de 7%, podendo esse alvo variar conforme idade, risco de hipoglicemia e complicações crônicas já estabelecidas (3).
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 (4,5). Sobre o manejo medicamentoso, existem diversas classes de fármacos disponíveis para o manejo do DM2.
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. Outros antidiabéticos podem ser associados ao esquema de tratamento se necessário, sempre levando em consideração se existem complicações do DM2 já estabelecidas ou alto risco de desenvolvimento destas complicações, se existe risco de hipoglicemia, se existe necessidade de produzir impacto neutro no peso corporal e se o custo é compatível com a manutenção do tratamento. O uso de insulina deve ser considerado quando existirem sintomas catabólicos, níveis elevados de HbA1c (>10%) ou em associação com as medidas terapêuticas descritas acima (6,7).