

Nota Técnica 94083

Data de conclusão: 06/09/2022 17:32:05

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Vicente do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santiago

Tecnologia 94083

CID: E11.9 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente - sem complicações

Diagnóstico: Diabetes mellitus não-insulino-dependente - 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: FOSFATO DE SITAGLIPTINA

Via de administração: VO

Posologia: fosfato de sitagliptina 50 mg + cloridrato de metformina 1000 mg uso contínuo. Tomar 1 cp 2 vezes ao dia

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: FOSFATO DE SITAGLIPTINA

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

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: o medicamento pleiteado (Nimegon Met®) é medicamento similar do Janumet®.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: FOSFATO DE SITAGLIPTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: FOSFATO DE SITAGLIPTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: FOSFATO DE SITAGLIPTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O fármaco pleiteado no processo é uma associação de metformina e sitagliptina. A sitagliptina 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 sitagliptina e cloridrato de metformina coadministrados. Dessa forma, para avaliação da eficácia do fármaco pleiteado serão citados estudos em que a sitagliptina foi adicionada ao tratamento com metformina, uma vez que essa é a primeira linha no tratamento do DM2 e está amplamente disponível no SUS.

Em um ensaio clínico randomizado, com 24 semanas de duração, 701 pacientes com DM2 inadequadamente controlado com metformina (média HbA1c 8,0%) foram randomizados para sitagliptina 100 mg por dia ou placebo (10). O tratamento com sitagliptina levou a reduções significativas em comparação com o placebo na HbA1c (-0,65%), glicose plasmática em jejum e glicose pós-prandial de 2 horas. Além disso, uma proporção significativamente maior de pacientes atingiu o alvo do controle glicêmico proposto no estudo (HbA1c <7%) com sitagliptina (47,0%) vs. placebo (18,3%). Não houve aumento do risco de hipoglicemia ou efeitos adversos gastrointestinais com sitagliptina em comparação com placebo. O peso corporal diminuiu de forma semelhante com sitagliptina e placebo.

Um segundo estudo comparou a adição de sitagliptina ou glipizida (uma sulfonilureia, classe medicamentosa disponível no SUS) em 1.172 pacientes com DM tipo 2 sem controle adequado em monoterapia com metformina (11). A duração deste estudo foi de 52 semanas. O desenho do estudo foi de não inferioridade, utilizando a variação da HbA1c como desfecho primário. Ambos os grupos de tratamento tiveram uma queda semelhante na HbA1c em 52 semanas (-0,67%), confirmando a não inferioridade. As proporções de pacientes que atingiram o alvo glicêmico (HbA1c <7%) também foi semelhante: 63% (sitagliptina) e 59% (glipizida). Em relação aos efeitos adversos, os pacientes em uso de glipizida apresentaram uma taxa maior de hipoglicemias (32 vs. 5%. $P < 0,001$) e maior ganho de peso (diferença entre os tratamentos de 2,5 kg).

Em relação à prevenção de complicações crônicas do DM2, os inibidores da DPP-4 não reduziram nem aumentaram os eventos cardiovasculares (ou o desenvolvimento ou progressão da doença renal). No estudo de segurança cardiovascular da sitagliptina, 14.671 pacientes com DM2 não controlada e doença cardiovascular estabelecida foram randomizados para adicionar sitagliptina ou placebo ao tratamento (12). Este estudo é um ensaio clínico randomizado, de

não inferioridade, com objetivo principal de avaliar se a sitagliptina seria segura do ponto de vista cardiovascular e faz parte de uma exigência regulatória da Food and Drug Administration (FDA), agência americana que regula a aprovação de medicamentos. O desfecho primário foi um combinado de morte por causa cardiovascular, IAM ou AVC não fatal e ocorreu em 839 pacientes no grupo da sitagliptina (11,4%) e 851 pacientes no grupo do placebo (11,6%). Durante um acompanhamento médio de três anos, houve uma pequena diferença nos níveis de HbA1c (diferença média da sitagliptina vs. placebo de -0,29%). As taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca não diferiram entre os dois grupos (razão de risco, 1,00; IC de 95%, 0,83-1,20; P=0,98). Não houve diferenças significativas entre os grupos nas taxas de pancreatite aguda (P=0,07) ou câncer pancreático (P=0,32).

A associação de sitagliptina e metformina é fabricada pela empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda e vendida sob os nomes comerciais Janumet XR® e Nimegon Met®. De acordo com consulta à tabela CMED em agosto de 2021 e os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda a sitagliptina como terceira opção naqueles pacientes em que a insulina não é uma opção e que estejam em uso de metformina e sulfonilureia. Esta recomendação foi baseada na avaliação dos estudos citados acima, demonstrando redução da HbA1c com sitagliptina e no fato de que com o preço apresentado ao comitê o custo diário da sitagliptina ser maior do que o custo diário de sulfonilureias, mas semelhantes ou inferiores ao custo diário da rosiglitazona. O comitê ainda observou que em pacientes com uma resposta inadequada à metformina e uma sulfonilureia, o CADTH recomenda que a insulina NPH é a terapia preferida (13). Em um outro documento, a mesma agência realizou avaliação de custo efetividade a respeito da adição de um segundo antidiabético à metformina em pacientes com controle glicêmico inadequado, demonstrando um melhor custo-benefício na adição de uma sulfonilureia em comparação com outras classes de antidiabéticos (14).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não avaliou o uso da sitagliptina em pacientes com DM2. 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).

No Brasil, a custo-efetividade das drogas propostas para tratamento de DM2 foi considerada na elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Nesse documento consta: “Há outras classes de antidiabéticos como inibidores de alfa-glicosidase (acarbose), inibidores de DPP4, agonistas do GLP-1, meglitinidas, tiazolidinedionas e análogos de insulinas de longa e 31 curta duração. Esses medicamentos não estão incorporados no SUS por não serem custo-efetivos frente aos medicamentos disponíveis. Os objetivos terapêuticos podem ser atingidos com os fármacos disponíveis atualmente, associados a medidas terapêuticas não farmacológicas efetivas”.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos níveis de HbA1c em cerca de 0,6% em comparação com placebo e de maneira equivalente em comparação com outros fármacos para tratamento de DM2.

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

Conclusão

Tecnologia: FOSFATO DE SITAGLIPTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da sitagliptina em associação com a metformina no tratamento do DM2 tem a capacidade de reduzir a HbA1c em cerca de 0,6% 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.

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 Mellito: Diagnóstico e Tratamento. In: Duncan BD, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial: Conduas 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 Diabetes Mellito Tipo 2. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Diabetes_Mellito_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. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29(12):2638.
 11. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonilurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194.
 12. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van

de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232.

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Sitagliptin phosphate. Disponível em <https://www.cadth.ca/sitagliptin-phosphate-14>

14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy – Science Report. Ottawa \(ON\): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.](#)

15. Scottish Medicines Consortium (SMC). Sitagliptin (Januvia). Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sitagliptin-plus-metformin-janumet-501000-abbreviatedsubmission-62710/>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O laudo médico juntado aos autos é sucinto e informa apenas que o paciente é portador de diabetes mellitus e hipertensão arterial; faz uso dos medicamentos Nimegon Met® 50/1000 (fosfato de sitagliptina e cloridrato de metformina) e do medicamento Triplixam® (perindopril arginina + anlodipino + indapamida). A presente nota técnica versará sobre o pleito do medicamento fosfato de sitagliptina e cloridrato de metformina.

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 ($\geq 6,5\%$), 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 sempre a droga 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).