

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. José Carlos de Matos

PROCESSO N.º: 50132711920228130313

CÂMARA/VARA: 2º JD

COMARCA: Ipatinga

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: JRDS

IDADE: 86 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E 11, E 78, I 10

PEDIDO DA AÇÃO: Nesina® (benzoato de alogliptina 25 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à alternativa terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 31307

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002963

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) O medicamento postulado tem indicação de bula do fabricante para o tratamento proposto? **R.: Sim.** Está aprovado pela ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto? **R.: Sim.**

2) Há pedido de inclusão do medicamento nos protocolos clínicos do SUS? **R.: Não.** Há uma síntese elaborada pela CONITEC em 2016, sobre as evidências do uso da alogliptina no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer? **R.: Prejudicado.**

3) Todas as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS já foram tentadas? **R.: Entre as alternativas disponíveis, consta o uso atual de metformina, gliclazida e insulina humana NPH. Consta que foi feito uso prévio da dapagliflozina, mas que a paciente evoluiu com candidose vaginal de repetição.** em caso negativo, qual é tratamento ainda não tentado? **O antidiabético oral da mesma classe da gliclazida (sulfonilureias), a glibenclamida.** Há contraindicação ao tratamento não

tentado levando-se em conta as demais condições clínicas do paciente? **R.: Não.**

4) Há evidência científica de que o uso do medicamento postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no SUS? **R.: Não.**

5) O uso do medicamento postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, etc)? **R.: Sim, a alogliptina, e os demais inibidores da DPP-4 podem estar associados a um risco aumentado de insuficiência cardíaca.**

6) Quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata adequadamente a doença? **R.: Descontrole glicêmico e evolução com progressão para as complicações secundárias à diabetes.** Há risco de morte? **R.: Sim.**

7) Outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso. **R.: Gentileza reportar-se às considerações abaixo.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada há mais de 20 anos, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, em uso atual de insulina humana NPH, metformina, gliclazida, alogliptina e sinvastatina.

Foi requerido o uso contínuo de benzoato de alogliptina 25 mg/dia para complementação e otimização do tratamento farmacológico, com a finalidade de reduzir as chances de evolução com complicações secundárias à diabetes. Consta que previamente a prescrição da alogliptina, foi feita otimização das doses da insulina, da metformina e gliclazida, além do reforço na mudança comportamental. Existindo no caso em tela, conforme consta, limitação para a prática de atividades físicas, devido à comorbidade ortopédica.

Consta ainda que foi tentado uso prévio da dapagliflozina, recentemente incorporada à rede pública, mas que a paciente apresentou candidose vaginal de repetição. Consta ainda, o registro de queixa de dor

neuropática.

Não foi apresentado o histórico do controle glicêmico da paciente, tais como: glicemia de jejum, glicemia pré e pós-prandial, glicemia capilar e hemoglobina glicada - HbA1c. A HbA1c é um importante preditor de controle em longo prazo. A meta ideal de HbA1c para pessoas adultas com diabetes e na ausência de gravidez continua sendo ao redor de 7,0%. No entanto, um controle mais flexível aproximando-se de 8,5% pode ser considerado apropriado/aceitável para situações muito específicas, conforme idade, risco de hipoglicemia e complicações crônicas já estabelecidas.

No SUS estão disponíveis através do componente básico e especializado de assistência farmacêutica, alternativas de terapêutica farmacológica protocolar, com medicamentos das diversas classes farmacológicas, previstos para o tratamento das morbidades apresentadas pela paciente/requerente. Não foram apresentados elementos técnicos indicativos de contraindicação às alternativas de terapêutica farmacológica regularmente disponíveis na rede pública.

Alternativa farmacêutica: medicamentos que possuem o mesmo princípio ativo, não necessariamente na mesma dosagem, forma farmacêutica, natureza química (éster, sal, base), porém, oferecem a mesma atividade terapêutica.

Alternativa terapêutica: medicamentos que contêm diferentes princípios ativos, indicados para um mesmo objetivo terapêutico ou clínico, mesma indicação e, almejando o mesmo efeito terapêutico.

Componente básico (CBAF): os medicamentos do componente básico de assistência farmacêutica (CBAF), são aqueles destinados à Atenção Primária à Saúde. São adquiridos pelo Governo do Estado com recurso tripartite (federal, estadual e municipal), e distribuídos para os municípios do estado de Minas Gerais, cuja responsabilidade pelo fornecimento ao paciente é essencialmente do Município.

Componente Especializado (CEAF): visa garantir, no âmbito do SUS o acesso ao tratamento medicamentoso de doenças raras, de baixa

prevalência ou de uso crônico prolongado, com alto custo unitário, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, e cujo fornecimento ao paciente é responsabilidade essencialmente do Estado.

Componente Estratégico: considera-se medicamentos estratégicos aqueles utilizados em doenças que configuram problemas de saúde pública, ou seja, com perfil endêmico e impacto sócio-econômico importante cujo controle e tratamento tenham protocolos e normas estabelecidas; cujo fornecimento ao paciente é responsabilidade essencialmente do Estado.

Diabetes mellitus (DM) é uma doença de alta complexidade e multifatorial, sendo caracterizada como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. A abordagem do paciente com diabetes requer a adoção de diversas práticas desde o diagnóstico até a integralidade do cuidado.

Diabetes mellitus consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos. Tradicionalmente, as complicações do diabetes são categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica.

O tratamento do diabetes consiste na terapia medicamentosa e não-medicamentosa. O principal objetivo da terapia medicamentosa é normalizar os parâmetros metabólicos, como a glicemia, para reduzir o risco de complicações a longo prazo.

O **diabetes mellitus tipo 2 (DM2)** é o tipo mais comum de diabetes, ocorre a partir da perda progressiva das células β pancreáticas em conjunto com a resistência à *insulina e deficiência na ação desse hormônio, devido a complexos mecanismo de caráter genético e ambientais. Diferentemente do que ocorre no diabetes mellitus tipo 1 (DM1), em que 100% dos pacientes precisam de insulina exógena desde o início do tratamento, a maioria dos pacientes com o tipo 2 (DM2) inicialmente não utiliza insulina logo após o*

diagnóstico, evoluindo com a necessidade de introdução da insulina com o passar dos anos.

O DM2 possui etiologia complexa, multifatorial, poligênica e associada a forte predisposição genética. Geralmente desenvolve-se em adultos, mas ocorre em crianças também e tem sido relacionado à obesidade, sedentarismo, hábitos alimentares não saudáveis, dislipidemia e hipertensão.

Muitos indivíduos com DM2 desconhecem sua condição por um longo período, porque os sintomas iniciais, geralmente, são menos marcantes. No entanto, com o passar do tempo, o corpo já sofre as consequências do excesso de glicose no sangue. Como resultado, muitas pessoas já possuem evidências de complicações secundárias quando são diagnosticadas.

Diabetes mellitus é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. As estimativas indicam que se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes para o ano de 2045 será superior a 628,6 milhões, e que cerca de 79% desses casos vivem em países em desenvolvimento, nos quais espera-se ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas.

Tanto a frequência de novos casos (incidência) como a de casos existentes (prevalência) são informações importantes para o conhecimento da carga que o diabetes representa para os sistemas de saúde. Portanto, torna-se essencial a otimização dos serviços e tecnologias a serem disponibilizados aos portadores de diabetes mellitus, para direcionar de forma racional os recursos a serem utilizados no contexto desta importante condição clínica.

Existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2 na rede pública com oferta de insulina convencional e análogas, além de aparelho e insumos para monitoramento da glicemia capilar, propiciando oferta de estratégias terapêuticas protocolares em conformidade com as diretrizes científicas atuais.

A probabilidade de sucesso no tratamento do diabetes depende da implementação combinada de três modalidades de intervenções: estratégias

educacionais (educação em saúde, alimentação e atividade física), estratégias de automonitorização e estratégias farmacológicas. A prática de exercício físico é determinante na prevenção do diabetes tipo 2 e no tratamento de todas as formas de diabetes mellitus.

O sucesso no tratamento do DM tipo 1 e 2 é consequência/fruto de abordagem multidisciplinar, não é resultado de uma única intervenção, seja ela farmacológica ou não, é fruto da adesão regular e contínua do paciente a todas as medidas terapêuticas propostas (plano alimentar, prática regular de atividade física, uso regular da terapia farmacológica apropriada, associada ou não à insulino terapia).

O plano alimentar e a prática regular de atividades físicas são ainda os fundamentos da terapêutica para o diabetes mellitus tipo 1 e 2, fato que exige participação ativa do paciente. Porém, muitas vezes, a adesão do paciente a esses dois fundamentos não é suficiente. O objetivo essencial no tratamento do diabetes mellitus é a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos do normal quanto possível alcançar na prática clínica.

“A prática de exercícios físicos por pessoas com DM deve envolver a combinação:

- Exercícios aeróbicos (exemplos: caminhada rápida, corrida, bicicleta, natação) com,*
- Exercícios resistidos (exemplos: pesos livres, aparelhos de musculação, bandas elásticas ou uso do próprio peso corporal)*
- E com aumento progressivo de tempo, frequência, carga e intensidade de forma individualizada¹.*

• Realizar nos indivíduos com DM 1 ou DM 2 no mínimo 150 minutos semanais de exercício aeróbico de moderada ou vigorosa intensidade, sem permanecer mais do que dois dias consecutivos sem atividade¹.

• Essa recomendação é importante porque, após o exercício prolongado, a captação da glicose permanece aumentada por até 2 horas, por mecanismos independentes da insulina, e por até 48 horas, através de mecanismos dependentes da insulina”.¹³

Esse objetivo, *obtenção de níveis glicêmicos tão próximos do normal quanto possível alcançar na prática clínica*, não é alcançado através de nenhuma medida terapêutica isolada, mas, é resultado do conjunto de intervenções multidisciplinares adotadas conjuntamente, as quais são essencialmente dependentes da compreensão e adesão do paciente.

O programa de educação dos pacientes e/ou familiares deve ser compatível com o nível de desenvolvimento cognitivo e adaptado à capacidade intelectual do paciente e/ou familiares. *Há estreita ligação entre adesão ao tratamento e controle glicêmico*, a medida que a aderência ao tratamento aumenta, a hemoglobina glicada (HbA1c) diminui, refletindo uma glicemia média mais estável.

O SUS disponibiliza através do componente básico de assistência farmacêutica, opções de terapêuticas farmacológicas protocolares eficazes para o tratamento de todas as fases evolutivas da diabetes mellitus. O acesso aos medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica, ocorre por meio da atenção primária à saúde.

Atualmente as alternativas farmacológicas disponíveis no SUS para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em todas as suas fases evolutivas (fase 1 a 4), contam com representantes dos grupos das: Biguanidas (cloridrato de metformina 500 e 850 mg/comp.) que é a primeira opção quando o paciente não apresenta contraindicação, sendo contra indicada na insuficiência renal grave; sulfonilureias (glibenclamida 05 mg/comp. Gliclazida 30 e 60 mg/comp.); inibidores do SGLT2 (dapagliflozina 05 e 10 mg/comp.) recentemente incorporada ao SUS; além da insulina humana NPH e insulina regular 100 UI/mL.

Nesina® 25 mg (benzoato de alogliptina 25 mg): medicamento não disponível na rede pública, tem indicação aprovada em bula como uma 2ª ou 3ª linha de tratamento em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2, como adjuvante à dieta e aos exercícios para melhoria da glicemia, podendo ser usado em monoterapia ou terapia combinada com outros antidiabéticos, para pacientes em que há contraindicação ou intolerância ao uso da

metformina (disponível na rede pública). É um antidiabético pertencente a uma nova classe de antidiabéticos orais denominados de gliptinas / agentes incretínicos (inibidores da enzima DDP-4 / dipeptidil peptidase).

Principal mecanismo de ação é, essencialmente a estabilização do GLP-1 endógeno pela inibição da enzima que o degrada, a DPP-4, que estimula a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon. “Um alerta do FDA (*Food and Drug Administration*), informa que a família de inibidores da DPP-4, pode causar, em alguns pacientes, dor articular, podendo ser severa e incapacitante. Nesses casos, o paciente deve ser orientado a não suspender a medicação e entrar em contato com seu médico, que avaliará o benefício da manutenção. A saxagliptina e a alogliptina foram associadas a um maior risco de insuficiência cardíaca, principalmente nos indivíduos com insuficiência cardíaca preexistente ou disfunção renal, devendo ter atenção especial nesse grupo”.

A segurança e a eficácia do Benzoato de Alogliptina necessita de estudos que avalie a sua utilização por um período maior e que o compare com os demais antidiabéticos utilizados na diabetes mellitus tipo 2. Os estudos realizados para avaliar a Alogliptina, a compararam com placebo. São necessários estudos comparativos diretos, entre o Benzoato de Alogliptina e outros antidiabéticos já estabelecidos, para confirmar se há alguma utilidade do novo fármaco para produzir desfechos de maior relevância clínica em longo prazo.

“Não há evidências de benefício sobre complicações crônicas do DM2 com o uso de alogliptina em comparação com outros fármacos disponíveis para tratamento desta condição. O maior estudo que avaliou o uso de alogliptina foi desenhado para avaliar segurança cardiovascular do medicamento (estudo de não-inferioridade) e não apontou para benefícios em termos de eventos cardiovasculares, em comparação com o placebo”.

Para pacientes com diagnóstico recente, as diretrizes das sociedades americana, europeia e brasileira de diabetes (ADA, EASD, e SBD), são coincidentes nas recomendações iniciais de modificação no estilo de vida,

associadas ao uso de metformina.”

Nenhuma modalidade terapêutica específica/isoladamente apresenta superioridade de eficácia no tratamento da diabetes mellitus. O sucesso terapêutico não é resultado de uma única intervenção, seja ela farmacológica ou não, é fruto da adesão regular e contínua do paciente a todas as medidas terapêuticas propostas (plano alimentar, prática regular de atividade física, uso de antidiabéticos orais em monoterapia ou em combinação, ou associados à insulinoterapia).

No **caso concreto** foi informado tratamento atual com o uso de insulina humana NPH, gliclazida e metformina, sem especificação das doses (todos os três fármacos disponíveis na rede pública), e foi requerido o uso adicional de um quarto fármaco (alogliptina).

No entanto, não foram apresentados / identificados elementos técnicos indicativos de imprescindibilidade de uso adicional de um quarto medicamento específico. As diretrizes atuais recomendam a revisão da terapêutica poli farmacológica de acordo com a progressão da doença, principalmente quando do uso concomitante com insulina, devendo serem feitos os ajustes de doses, incluindo a insulinização plena em virtude da falência progressiva das β -pancreáticas, e/ou a troca de fármacos de mesma classe, evitando a associação de mais de 3 fármacos.

O SUS possui opções de fármacos para a instituição de terapêutica farmacológica em conformidade com as diretrizes atuais. Não há evidências científicas de benefício sobre as complicações crônicas do diabetes mellitus tipo 2 com o uso de alogliptina em comparação com as alternativas farmacológicas disponíveis na rede pública.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) RENAME 2022.
- 2) Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD 2019/2020.
- 3) Posicionamento Oficial SBD nº 01/2019, Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2.

- 4) Portaria SCTIE/MS Nº 54, de 11 de novembro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2.
- 5) Alogliptina para o tratamento do Diabetes Tipo 2. Síntese de Evidências. CONITEC. 2016.
http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2016/SE_025_Aloglipitina_DiabetesMellitus2.pdf
- 6) Malta DC, Duncan BD, Schmidt MI, Machado IE, Silva AG, Bernal RTI et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev. bras. epidemiol 2019, 22 (Suppl 2):E190006.SUPL.2
- 7) American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. 2019 Jan 1;42(Supplement 1):S61–70.
- 8) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- 9) Uso de Insulina no Diabetes Tipo 2, Centro de Telessaúde, Hospital das Clínicas da UFMG. www.telessaude.hc.ufmg.br
- 10) Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma visita ao Passado e Um olhar para o Futuro. Rev. Virtual Quim. Vol. 9, nº 2, 514-534, 2017.
- 11) Diabetes Mellitus Tipo 2: Insulinização. *Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Associação Brasileira de Nutrologia. Março/2011.*
- 12) Nota Técnica Nº 63032, CNJ. Benzoato de Alogliptina.
- 13) Protocolo colaborativo, Síntese Operativa Para o Cuidado Diabetes Mellitus. Prefeitura de Belo Horizonte. 2021.
https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2021/protocolo_colaborativo_diabetes_mellitus-15-12-2021.pdf

V – DATA:

27/07/2022

NATJUS – TJMG