

# Nota Técnica 19416

Data de criação: 13/10/2020 09:31:23

Data de conclusão: 13/10/2020 09:35:14

## Paciente

---

**Idade:**

61 anos

**Sexo:**

Feminino

**Cidade:**

Pinheiro Machado/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Bagé

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Diabetes mellitus não-insulino-dependente.

**CID:**

E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Laudo médico fornecido em 13 de agosto de 2019.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

Benzoato de Alogliptina

**Via de administração:**

ORAL

**Posologia:**

Alogliptina 25 mg - tomar um comprimido ao dia, uso contínuo.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

Benzoato de Alogliptina

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Para o tratamento do DM2, o SUS tem como alternativas os seguintes medicamentos: metformina, glibenclamida, gliclazida, insulina NPH e insulina regular e mais recentemente a dapagliflozina foi incorporada no SUS.

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

Benzoato de Alogliptina

**Laboratório:**

TAKEDA PHARMA LTDA.

**Marca Comercial:**

Nesina®

**Apresentação:**

Benzoato de Alogliptina 25MG COM REV CT BL AL AL X 30

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

143,57

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

**Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

Benzoato de Alogliptina

**Dose Diária Recomendada:**

25mg/dia (1cp)

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

**Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:**

Benzoato de Alogliptina

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

A alogliptina é um antidiabético oral que atua inibindo a enzima DPP-4, sendo a mais seletiva para esta enzima dentre as medicações da mesma classe (14). Essa inibição da DPP-4 reduz a degradação do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), ocasionando em maiores taxas de GLP-1 no organismo e resultando em otimização das ações deste peptídeo: aumento de liberação de insulina, redução de velocidade de esvaziamento gástrico e inibição de secreção de glucagon (15–17). As principais diretrizes que abordam o tratamento de DM2 indicam o uso de inibidores da DPP-4 como monoterapia apenas quando há contraindicação ou intolerância à metformina (9,10). Como terapia combinada, podem ser associados a outros antidiabéticos orais e também em associação à insulina (18–20). Em monoterapia, estima-se que o uso de alogliptina reduza níveis de HbA1c em aproximadamente 0,7% (21,22). Em relação à terapia combinada, estudos demonstraram reduções na HbA1c de 1,5% quando em associação à metformina, de 0,86% quando em associação com sulfonilureia, de 0,97% em associação a tiazolidinonas, 0,62% quando combinada com inibidores do SGLT2 (19,23–26).

O estudo EXAMINE foi um grande ensaio clínico, randomizado, multicêntrico, placebo controlado, que buscou avaliar a segurança da alogliptina a nível cardiovascular. Foi conduzido como estudo de não inferioridade comparando alogliptina vs. placebo, tendo como desfecho primário a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em pacientes DM2 de alto risco (27). Este estudo incluiu 5.380 pacientes que já estavam em uso de algum antidiabético,

que haviam apresentado evento de síndrome coronariana aguda nos últimos 90 dias e que tinham níveis de HbA1c entre 6,5% e 11%. Esses indivíduos foram randomizados para receber ou alogliptina ou placebo, realizando acompanhamento por aproximadamente 17 meses. Ao final do estudo a alogliptina se mostrou não inferior ao placebo em relação ao desfecho MACE. Cabe ressaltar que este estudo foi desenhado para avaliar a segurança cardiovascular da alogliptina (estudo de não inferioridade) e que o braço de comparação não era constituído de medicamento ativo e sim de placebo. Estas duas limitações são importantes e não permitem inferir que a alogliptina é superior a outros medicamentos para tratamento do DM2.

Metanálise de Berhan et al. demonstrou que a proporção de pacientes que experienciaram eventos adversos com uso de alogliptina não diferiu dos grupos controles (33). Conforme achados de Prato et al., apenas 8% dos pacientes apresentaram efeitos adversos importantes o suficiente para interromper o uso desta medicação, sendo nasofaringite, cefaléia, infecção respiratória e diarreia os efeitos adversos mais comuns (34).

#### **Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

#### **Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Não avaliado

---

## **Conclusão**

#### **Conclusão Justificada:**

Não favorável

#### **Conclusão:**

Não há evidências de benefício sobre complicações crônicas do DM2 com o uso de alogliptina em comparação com outros fármacos disponíveis para o tratamento de pacientes com DM tipo 2. 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 comparação com o placebo.

#### **Há evidências científicas?**

Sim

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

Não

#### **Referências bibliográficas:**

1. [Keating GM. Alogliptin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus \[Internet\]. Vol. 75, Drugs. 2015. p. 777–96. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0385-y](http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0385-y)
2. [Letícia Schwerz Weinert, Cristiane Bauermann Leitão, Maria Inês Schmidt, Beatriz Schaan. Diabetes Melito: Diagnóstico e Tratamento. In: Bruce B. Duncan, Maria Inês Schmidt, Elsa R. J. Giugliani, Michael Schmidt Duncan, Camila Giugliani, editor. Medicina ambulatorial: Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 8 setembro 2015. p. 905–19.](#)
3. [UpToDate \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 30\]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diab](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diab)

[etes-mellitus-in-adults?search=diabetes&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](#)

4. [Saúde A. Vigitel: o que é, como funciona, quando utilizar e resultados \[Internet\]. Ministério da Saúde. 2019 \[cited 2020 Aug 30\]. Available from: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/vigitel>](#)
5. [Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. J Diabetes Res. 2018 Mar 11;2018:3086167.](#)
6. [American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. 2019 Jan 1;42\(Supplement 1\):S61–70.](#)
7. [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.](#)
8. [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.](#)
9. [de Diabetes SB. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020 \[Internet\]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>](#)
10. [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.](#)
11. [Diabetes Association A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care \[Internet\]. 2020; Available from: \[https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\\_1/S98.abstract\]\(https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\_1/S98.abstract\)](#)
12. [Consultas \[Internet\]. \[cited 2020 Sep 2\]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=nesina>](#)
13. [Website \[Internet\]. \[cited 2020 Sep 2\]. Available from: <http://conitec.gov.br/sintese-de-evidencias>](#)
14. [Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. J Med Chem. 2007 May 17;50\(10\):2297–300.](#)
15. [Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight \[Internet\]. Vol. 15, Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2014. p. 181–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-014-9289-5>](#)
16. [Glucagon-Like Peptide-1 \[Internet\]. \[cited 2020 Sep 2\]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/glucagon-like-peptide-1>](#)
17. [Makrilakis K. The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect. Int J Environ Res Public Health \[Internet\]. 2019 Jul 30;16\(15\). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16152720>](#)
18. [Kaku K, Mori M, Kanoo T, Katou M, Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 12-week, placebo-controlled trial followed by an open-label, long-term extension phase \[Internet\]. Vol. 15, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2014. p. 2121–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2014.956722>](#)
19. [Seino Y, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonyleurea in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. J Diabetes Investig \[Internet\]. 2012 Dec 20 \[cited 2020 Sep 2\];3\(6\). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24843617/>](#)
20. [Seino Y, Miyata Y, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to](#)

[metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study \[Internet\]. Vol. 14, Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012. p. 927–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01620.x>](#)

21. [Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. Curr Med Res Opin. 2011 Sep;27\(9\):1781–92.](#)

22. [Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. BMJ Open. 2015 Feb 16;5\(2\):e005892.](#)

23. [Ji L, Li L, Kuang J, Yang T, Kim D-J, Kadir AA, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial \[Internet\]. Vol. 19, Diabetes, Obesity and Metabolism. 2017. p. 754–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12875>](#)

24. [Min SH, Yoon J-H, Moon SJ, Hahn S, Cho YM. Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. Sci Rep. 2018 Mar 13;8\(1\):4466.](#)

25. [Kaku K, Itayasu T, Hiroi S, Hirayama M, Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study \[Internet\]. Vol. 13, Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011. p. 1028–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01460.x>](#)

26. [White WB, Heller SR, Cannon CP, Howitt H, Khunti K, Bergenstal RM. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. Am J Med \[Internet\]. 2018 Jul \[cited 2020 Sep 2\];131\(7\). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29581078/>](#)

27. [Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome - Full Text View - ClinicalTrials.gov \[Internet\]. \[cited 2020 Sep 2\]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00968708>](#)

28. [Zannad F, Cannon C, Cushman W, Bakris G, Nissen S, Heller S, et al. ALOGLIPTIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AFTER ACUTE CORONARY SYNDROMES: HEART FAILURE OUTCOMES AND CARDIOVASCULAR SAFETY IN HEART FAILURE PATIENTS \[Internet\]. Vol. 63, Journal of the American College of Cardiology. 2014. p. A117. Available from: \[http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\\(14\\)60117-0\]\(http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(14\)60117-0\)](#)

29. [Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015 May 23;385\(9982\):2067–76.](#)

30. [Produtos \[Internet\]. \[cited 2020 Sep 2\]. Available from: <https://www.takeda.com/pt-br/o-que-fazemos/produtos/>](#)

31. [Pratley RE, Fleck P, Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. Diabetes Obes Metab. 2014 Jul;16\(7\):613–21.](#)

32. [Bittle PA. The use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes & chronic kidney disease \[Internet\]. Vol. 42, The Nurse Practitioner. 2017. p. 31–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.npr.0000512253.40369.ab>](#)

33. [Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. BMC Endocr Disord. 2013 Mar 1;13:9.](#)
34. [Prato SD, Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study \[Internet\]. Vol. 16, Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014. p. 1239–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12377>](#)
35. [Alogliptin \[Internet\]. 2014 \[cited 2020 Sep 2\]. Available from: <https://www.cadth.ca/alogliptin-nesina-type-2-diabetes-mellitus>](#)

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

A autora tem 61 anos e apresenta diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Realizou tratamento com metformina e glibenclamida, não atingindo os alvos esperados com o uso destas medicações. Seu esquema terapêutico foi modificado, passando a incluir a prescrição de alogliptina. A prescrição desta medicação se justifica por ser um antidiabético oral com mecanismo de ação diferente dos utilizados anteriormente (1). O ajuste medicamentoso ocorreu com o propósito de controlar os níveis glicêmicos.

O DM2 é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associado à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia (2). Seu diagnóstico pode ser feito através de aferição de glicemia de jejum  $\geq 126$ mg/dL, hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ , teste de tolerância oral à glicose  $\geq 200$ mg/dL ou de dosagem de glicose plasmática aleatória  $\geq 200$  mg/dL associada a sintomas específicos (3). Segundo dados coletados em 2019 pelo VIGITEL, estima-se que o Brasil tenha 7,5% da sua população adulta diagnosticada com esta doença (4). 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, doença renal crônica e amputações (5). 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 costuma ser feita a partir da aferição de 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 (6).

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 (7,8). 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 (9,10). 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 [\(11\)](#). A insulina deve ser considerada sempre que existirem sintomas catabólicos, níveis elevados de HbA1c (>10%) ou incapacidade de controle glicêmico com antidiabéticos orais [\(10\)](#).