

Nota Técnica 100094

Data de conclusão: 11/10/2022 15:13:39

Paciente

Idade: 85 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santiago/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 100094

CID: E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes mellitus não-insulino-dependente

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 PIOGLITAZONA + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Via de administração: VO

Posologia: alogliptina + pioglitazona 25/30 mg - 1 cp/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 PIOGLITAZONA + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento do DM2, o SUS disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapaglifozina, insulina NPH e insulina regular (7).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pioglitazona é o único hipoglicemiante oral da classe das tiazolidinedionas disponível no Brasil. Em 2010, a European Medicines Agency (EMA) suspendeu as vendas de rosiglitazona e, em junho de 2011, as agências de medicamentos da França e da Alemanha também suspenderam o uso de pioglitazona, devido a preocupações de que os riscos gerais da rosiglitazona e da pioglitazona excedam seus benefícios. O primeiro fármaco dessa classe a ser utilizado clinicamente, a troglitazona, foi retirado do mercado por causar disfunção hepática e, em alguns pacientes, insuficiência hepática (9). O seu mecanismo de ação envolve o aumento da sensibilidade à insulina agindo no tecido adiposo, músculo e, em menor extensão, fígado para aumentar a utilização de glicose e diminuir a produção de glicose (10).

Em relação a sua eficácia em diminuir os níveis séricos de glicose, quando utilizadas em monoterapia, as tiazolidinedionas reduzem a HbA1c em aproximadamente 0,5 a 1,4 por cento (9,10). Além do uso como monoterapia, as tiazolidinedionas foram estudadas em combinação com metformina, sulfonilureias, insulina, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2). Neste contexto, demonstraram capacidade em reduzir em cerca de 1% a HbA1c, efeito comparável às outras classes farmacológicas (9,10).

O principal limitante do uso da pioglitazona é o seu perfil de efeitos adversos. Quaisquer possíveis benefícios cardiovasculares potenciais da pioglitazona devem ser avaliados em relação ao risco aumentado de insuficiência cardíaca, ganho de peso, retenção de líquidos e fraturas. Em relação a insuficiência cardíaca, em metanálises de estudos randomizados de tiazolidinedionas para o tratamento ou prevenção de DM2, o risco relativo estimado (RR) de insuficiência cardíaca em pacientes designados aleatoriamente para tiazolidinedionas em comparação com placebo variou de 1,5 a 2,1 (9).

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 (11). 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 (12–14).

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 (15–17). Em monoterapia, estima-se que o uso de alogliptina reduza níveis de HbA1c em aproximadamente 0,7% (18,19). 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 (19,20-23).

Os estudos com os 2 fármacos associados são escassos e na sua maioria patrocinados pela indústria que o produz, devendo ser interpretados com cautela (23, 24). Um estudo multicêntrico, duplo cego foi conduzido com 493 pacientes com controle glicêmico inadequado e foram acompanhados por 26 semanas (24). Foram randomizados em grupos recebendo apenas pioglitazona ou combinação desta com alogliptina 12,5 mg ou alogliptina 25 mg. O uso

concomitante de metformina ou sulfonilureias foi mantido. Os pacientes tratados com a combinação de alogliptina e pioglitazona tiveram uma maior redução nos níveis de hemoglobina glicada, o percentual de pacientes que tiveram uma redução de 1% na HbA1c foi 2 a 3 vezes maior nos grupos que usaram combinação de alogliptina quando comparados ao grupo recebendo apenas pioglitazona. Os eventos cardiovasculares foram mais frequentes nos grupos tratados com alogliptina 25mg (6,5%) e alogliptina 12,5 (3%) comparados ao grupo pioglitazona (1%).

A associação de alogliptina e pioglitazona comercializada no Brasil é fabricada pela empresa Takeda e tem como nome comercial Nesina Pio®. Em consulta à tabela CMED em outubro de 2022 e, com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade com relação à combinação alogliptina/pioglitazona. Individualmente temos sobre a alogliptina uma análise de custo realizada pela Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (25). Na dose recomendada de 25 mg por dia, em comparação com outros inibidores DPP-4, alogliptina (\$ 2,62 por dia) custa menos do que sitagliptina 100 mg (\$ 2,95 por dia) e saxagliptina 5 mg (\$ 2,84 por dia), mas custa mais do que 5 mg de linagliptina (US \$ 2,25 a US \$ 2,55 por dia). Alogliptina é mais cara do que os demais tratamentos orais frequentemente usados, como sulfonilureia, \$ 0,03 a \$ 0,51 por dia e metformina (\$ 0,18 a \$ 0,23 por dia). Segundo CADTH, devido alto custo em relação a outras classes medicamentosas (sulfonilureia, pioglitazona, metformina ou insulina), o uso de alogliptina pode levar a aumento significativo nos custos públicos destinado a medicamentos.

Sobre a pioglitazona, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não avaliou o uso da pioglitazona em pacientes com DM2. Nas suas recomendações de tratamento de DM2, a pioglitazona é colocada como alternativa para terapia inicial de pacientes que não toleram ou possuem contra indicação à metformina, e como alternativa para intensificar o tratamento em pacientes que não atingiram o alvo glicêmico (26). Ao longo de todo o documento, diversas vezes, é ressaltada a necessidade de cuidado com os possíveis efeitos adversos desse fármaco (em especial insuficiência cardíaca, neoplasia de bexiga e fraturas).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do controle glicêmico, avaliado pela diminuição dos níveis séricos de HbA1c.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA + BENZOATO DE ALOGLIPTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências de que o uso da associação de alogliptina com pioglitazona tem impacto positivo no controle glicêmico. Porém, às custas de potenciais eventos adversos cardiovasculares graves. Além disso, é possível atingir os objetivos terapêuticos desejáveis para DM2 com os fármacos disponíveis na rede pública, associados a medidas terapêuticas não farmacológicas e efetivas.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization; 2016. 86 p.](#)
 2. [Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020 \[Internet\]. 2019 Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf](https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf)
 3. [World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization; 2009. 62 p.](#)
 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. 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
 7. [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](#)
 8. [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.](#)
 9. Inzucchi SE, Lupsa B. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate, 2020.
 10. 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.
 11. [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.](#)
 12. [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](#)
 13. [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](#)
 14. [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](#)
 15. [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](#)
 16. [Seino Y, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea 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/](#)
 17. [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>](#)

18. [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.](#)

19. [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.](#)

20. [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>](#)

21. [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.](#)

22. [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>](#)

23. [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/>](#)

24. [Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin. 2009 Oct;25\(10\):2361-71. doi: 10.1185/03007990903156111. PMID: 19650752.](#)

25. [Alogliptin \[Internet\]. 2014 \[cited 2022 May 30\]. Available from: <https://www.cadth.ca/alogliptin-nesina-type-2-diabetes-mellitus>](#)

26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. Published date: 02 December 2015 Last updated: 28 August 2019. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de diabetes melito tipo 2. Para tratamento desta doença, o laudo informa que necessita da associação de medicamentos pioglitazona e alogliptina e rosuvastatina. Há, ainda, a informação de que já fez uso dos medicamentos fornecidos pelo sistema público, tendo apresentado eventos adversos: metformina (diarreia), glibenclamida (hipoglicemia) e sinvastatina (dores musculares). Não há maiores informações sobre doses, tempo de uso e

intensidade desses eventos. Também está juntado ao processo laudo de exame de hemoglobina glicada (datado de agosto de 2022) com resultado de 6,9%, demonstrando bom controle glicêmico. Esta nota técnica versará sobre o pleito da associação em dose fixa de pioglitazona e alogliptina.

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associada 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 a Pesquisa Nacional de Saúde, estima-se que a prevalência de diabetes melito, no Brasil, seja de 8,4% (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 a 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. 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. Após uso inicial de metformina em monoterapia, pode-se associar outros hipoglicemiantes no caso de falha em atingir os objetivos terapêuticos. O principal componente do acompanhamento do tratamento da hiperglicemia no DM2 é a dosagem de HbA1c, com o objetivo geral de atingir valores $\leq 7\%$, mas as metas terapêuticas podem ser menos rígidas (HbA1c 7,5% a 8,0%) de acordo com a idade/expectativa de vida e presença de complicações e/ou comorbidades (6). A adoção de metas mais agressivas é desencorajada na maioria dos pacientes, uma vez que se observou maior risco de mortalidade com alvos de HbA1C $< 6,5\%$. O uso de insulina deve ser considerado quando existirem sintomas catabólicos ou níveis elevados de HbA1c ($>10\%$) (7,8).