



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 42

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Dr. Carlos Rogério Facundo

Juizado Especial

6ª Vara Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

**Número do processo:** 0139506-53.2017

**Data:** 15/10/2017

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	1
2. Tema -----	1
3. Considerações teóricas-----	1
4. Eficácia do medicamento-----	4
5. Evidências científicas-----	5
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	6
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	6
8. Dos esclarecimentos -----	6
9. Referências-----	10

## **NOTA TÉCNICA**

### **1) Da solicitação**

Trata-se de pedido de esclarecimentos acerca de tratamento de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 com análogos de insulina (INSULINA TRESIBA (DEGLUDECA), HUMALOG (LISPRO), APIDRA (GLULISINA) OU NOVARAPID). A parte interessada é representada por paciente do sexo masculino, 64 anos, com diagnóstico de DM tipo 2 há mais de 30 anos e apresentando comprometimento de órgãos alvo. Com o objetivo de dar respostas às perguntas formuladas, faz-se necessário esclarecer preliminarmente algumas questões de natureza conceitual, técnica e científica.

### **2) Tema**

Tratamento de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 com análogos de insulina (INSULINA TRESIBA (DEGLUDECA), HUMALOG (LISPRO), APIDRA (GLULISINA) OU NOVARAPID).

### **3) Considerações teóricas**

DM é uma doença endócrino-metabólica de etiologia variada, caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos da secreção ou da ação da insulina. A doença pode cursar com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose, etc.) e crônicas (retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular).

O diabetes é um problema de saúde pública de abrangência global. Em 2010, o diabetes atingia 6,4% da população adulta mundial (20 a 79 anos); para 2030 a estimativa é de que a cifra atingirá 7,7%. A maior parte deste aumento se dará em países em desenvolvimento. No Brasil, dados de revisão sistemática mostraram prevalência de DM de 11,9%. Além disso, houve aumento na prevalência entre 1980 (7,4%) e 2010 (15,7%), o que pode ter sido resultado de diagnósticos mais frequentes. A maior parte destes dados não identifica se o indivíduo é portador de DM tipo 1 ou 2, mas sabe-se que aproximadamente 90% destes corresponde a pessoas com DM tipo 2.

O DM do tipo 2 é uma doença multifatorial caracterizada pela hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina e na regulação da produção hepática

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)

de glicose. É causada por uma interação de fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais associados estão sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento. A maioria dos pacientes com DM tipo 2 apresenta sobrepeso ou obesidade. O DM tipo 2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. Os pacientes podem necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado.

A insulina é um hormônio naturalmente sintetizado em humanos e em outros mamíferos, dentro das células-beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas, para o controle da glicose no organismo. O pâncreas secreta a insulina de duas maneiras: de forma contínua (basal) e em picos. Como basal entende-se uma secreção constante de insulina que permanece em níveis baixos no sangue o tempo todo. Já a insulina em picos se refere a quantidades maiores de insulina que são liberadas pelo pâncreas na circulação sanguínea em momentos de maior necessidade, como por exemplo às refeições.

A insulina humana é produzida pela indústria farmacêutica há décadas. Inicialmente a insulina utilizada por diabéticos era extraída do pâncreas de bois e porcos, por ser parecida com a humana. Atualmente é produzida através da técnica de DNA recombinante. Havia inicialmente dois tipos de insulina, a de ação rápida (regular) e a de ação intermediária (NPH). Mais recentemente foi desenvolvida nova tecnologia produção de insulina resultando no que se denomina análogos de insulina. Os análogos de insulina são compostos sintéticos, produzidos através da modificação da estrutura química da insulina humana. No final da década de 90 e em 2001, foram disponibilizados os primeiros análogos de insulina de ação ultra-rápida (lispro) e de longa ação (glargina e detemir). Na sequência, outros análogos foram lançados: asparte e glulisina (ação ultra-rápida).

Com relação às insulinas glargina, detemir e degluteca (Lantus, Levemir e Tresiba, respectivamente), são análogos de insulina de longa duração. Estão indicadas para o tratamento de DM tipo 2 em adultos e também para o tratamento de DM tipo 1 em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

Com relação às insulinas asparte, glulisina e lispro (Novorapid, Apidra e Humalog, respectivamente), são análogos de insulina de ação ultrarrápida. Estão indicadas para o

tratamento de DM tipo 2 em adultos e também para o tratamento de DM tipo 1 em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina de ação rápida para o controle da hiperglicemia.

O tratamento do DM com aplicação de insulina visa mimetizar a secreção endógena de insulina com a utilização de uma preparação de insulina de ação intermediária ou longa e uma preparação de ação rápida/ultrarrápida.

As insulinas de ação rápida/ultrarrápida são utilizadas para proporcionar ação semelhante aos picos de insulina, que ocorrem principalmente às refeições. Já as injeções de insulina de ação intermediária e longa atuam de forma semelhante ao fornecimento basal e são aplicadas em 1 ou 2 aplicações diárias a fim de proporcionar o componente “basal” da insulinização. Com frequência, para um bom tratamento com insulina, seguro e eficaz, minimizando o risco de hipoglicemias, utilizam-se várias aplicações diárias de diferentes insulinas.

O tratamento voltado ao DM tipo 2 é variável. Algumas pessoas não precisam de injeções de insulina. São os casos em que medicamentos orais aliados à alimentação saudável e à prática regular de exercício físico conseguem prover bom controle glicêmico. Já outros pacientes, por sua vez, precisam de insulina. Alguns pacientes com DM tipo 2 só precisam de insulina basal, já que o pâncreas ainda fornece a insulina necessária para as refeições. Nestes casos, uma aplicação diária de insulina basal costuma ser suficiente. Outros precisam de insulina basal e bolus, com objetivo de controlar a glicemia em diferentes momentos do dia. É fato que qualquer intervenção medicamentosa isolada para o controle do DM tipo 2 não será bem sucedida caso não seja acompanhada de intervenções educacionais contínuas, adesão a estilo de vida saudável e monitoramento glicêmico adequado.

#### **4) Eficácia do medicamento**

O DM tipo 2 é uma doença praticamente incurável até o momento e demanda tratamento para toda a vida. Inúmeros estudos comprovam a eficácia de análogos de insulina no tratamento de DM tipo 2.

## **5) Evidências científicas**

De acordo com revisão da literatura realizada pela CONITEC e publicada em setembro de 2014, as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 apontaram que estas não se mostraram superiores à insulina NPH em relação ao controle glicêmico medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia em jejum, redução da hipoglicemia severa e presença de efeitos adversos. No que diz respeito à menor ocorrência de hipoglicemia noturna, os resultados favorecem as insulinas análogas, mas deve-se avaliar o real benefício clínico frente à diferença aferida nos estudos. Deve-se, também, considerar as limitações metodológicas dos estudos, como a avaliação subjetiva e as diferentes definições para o episódio de hipoglicemia, o desenho aberto dos estudos, o potencial conflito de interesse de alguns autores e estudos patrocinados pelo produtor farmacêutico. Além disso, o curto período de seguimento impediu a mensuração de efeitos primordiais (morbidade, mortalidade, complicações em longo prazo), impossibilitando a medida da real relevância clínica das insulinas análogas de longa ação em relação ao tratamento convencional (insulina NPH). Na avaliação de impacto orçamentário, a CONITEC levou em consideração a população estimada de DM tipo 2, o percentual estimado deste grupo que faz uso de insulina, os preços médios de cada insulina obtido do Banco de Preços em Saúde e o número frascos utilizados por paciente/ano. Considerando a prevalência da doença e a estimativa de crescimento populacional do IBGE para os próximos 5 anos, tem-se que o custo-incremental com a incorporação das insulinas análogas de longa duração para estes pacientes seria de mais de R\$ 13,5 bilhões ao longo de 5 anos.

Recentemente (janeiro de 2017) a Associação Americana de Diabetes publicou atualização sobre tratamento do diabetes tipo 1 e tipo 2. Para indivíduos com diabetes tipo 1, esta diretriz recomenda o uso de análogos de insulina de ação rápida (asparte, glulisina e lispro). Com relação ao diabetes tipo 2, esta diretriz recomenda o uso de insulina NPH, pois as evidências de superioridade dos análogos de insulina de longa duração (glargina) são limitadas até o momento.

## **6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

O Ministério da Saúde dispõe de linha de cuidado para diabetes mellitus tipo 2, com o objetivo de controlar a glicemia e desenvolver o autocuidado nos pacientes. Parte da estratégia inclui a prescrição de insulinas em esquema intensivo. As insulinas disponíveis no SUS para tratamento de DM tipo 2 são: insulina de ação rápida (regular) e insulina de ação intermediária (NPH). Ressalte-se que qualquer intervenção medicamentosa isolada para o controle do DM tipo 2 não será bem sucedida caso não seja acompanhada de intervenções educacionais contínuas, adesão a estilo de vida saudável e monitoramento glicêmico adequado.

A nível local (município de Fortaleza) há um programa denominado HIPERDIA, que se propõe a fornecer análogos de insulina como medicamento de alto custo. A Secretaria de Saúde do Município de Fortaleza deve ser solicitada a se manifestar quanto a execução deste programa.

## **7) Sobre a incorporação pela CONITEC**

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) emitiu, em setembro de 2014, Relatório de Recomendação sobre insulinas análogas de longa ação para tratamento de DM tipo 2 (Relatório CONITEC 103). O referido Relatório conclui sugerindo não incorporar ao SUS insulinas análogas de longa ação (detemir e glargina) para o tratamento do DM tipo 2. A decisão baseou-se em revisão da literatura disponível até então e após consulta pública. Atualmente a CONITEC não disponibiliza Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) atualizado para DM tipo 2.

## **8) Dos esclarecimentos**

*1) Os medicamentos solicitados foram aprovado pela ANVISA?*

Resposta: Sim. As seguintes insulinas estão aprovadas pela ANVISA: (1) Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml; (2) Insulina Regular: solução injetável 100 UI/ml; (3) Análogos de ação ultrarrápida (lispro, asparte, glulisina): solução injetável 100 UI/ml; (4) Análogos de longa duração (glargina, detemir, degluteca).

As insulinas que estão sendo demandadas pela ação (análogo de insulina de ação rápida), portanto, foram aprovadas pela ANVISA para uso no Brasil.

*2) Os medicamentos solicitados estão incluído na lista do RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica?*

Resposta: Não. Considerando a lista RENAME 2017, as únicas insulinas incluídas são: (1) Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml; (2) Insulina Regular: solução injetável 100 UI/ml.

*3) Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do requerente?*

Resposta: O último parecer da CONITEC acerca deste assunto, de setembro de 2014, recomendou a não incorporação de insulinas análogas de longa ação (detemir e glargina) para o tratamento do DM tipo 2 no SUS. A decisão baseou-se em revisão da literatura disponível até então e após consulta pública. Atualmente a CONITEC não disponibiliza um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) atualizado para DM tipo 2.

*4) Os medicamentos são produzidos-fornecidos por empresa sediada no país ou depende de importação?*

Resposta: Não há, no momento, produção de insulina humana no Brasil. A produção de insulina humana consumida em nosso país é feita no exterior. Todos os tipos de insulina aprovadas pela ANVISA são fornecidos por empresas multinacionais sediadas no Brasil.

*5) Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?*

Resposta: O prazo de compra e aquisição de medicamentos registrados na ANVISA em geral depende das circunstâncias envolvidas nos processos de compra realizados pelos órgãos responsáveis, em geral licitação. No estado do Ceará se dá

pela COASF (Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Saúde do Estado). No município de Fortaleza se dá pela CELAF (Célula de Assistência Farmacêutica). Os respectivos órgãos devem ser consultados acerca de processos licitatórios, se existem e qual a previsão de finalização.

6) Qual o custo médio dos fármacos solicitados?

Resposta: Segue tabela.

Tabela 1. Insulinas aprovadas pela ANVISA, custos e situação com relação a incorporadas ao SUS para tratamento de DM tipo 2:

Nome da insulina	Tipo	Preço (Valor Unitário e Valor Mensal)*	Aprovada ANVISA	Incorporada ao SUS para DM tipo 2
Regular	Insulina humana; Curta duração Apresentação: 100 UI/ML SUS INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML	VU: 38,10/CARP VM: 114,30	Sim	Sim
NPH	Insulina humana; Duração intermediária Apresentação: 100 UI/ML SOL INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML	VU: 38,10/CARP VM: 114,30	Sim	Sim
Lispro	Análogo de insulina; Rápida duração Apresentação: 100 UI/ML SUS INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML	VU: 32,71/CARP VM: 228,97	Sim	Não
Asparte	Análogo de insulina; Rápida	VU: 26,79/CARP	Sim	Não

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



	duração Apresentação: 100U/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3ML	VM: 187,53		
Glulisina	Análogo de insulina; Rápida duração Apresentação: 100 UI/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML	VU: 19,55/CARP VM: 136,85	Sim	Não
Glargina	Análogo de insulina; Longa duração Apresentação: 100 UI/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML	VU: 78,93/CARP VM: 394,65	Sim	Não
Determir	Análogo de insulina; Longa duração Apresentação: 100 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML	VU: 56,65/CARP VM: 283,25	Sim	Não
Degluteca	Análogo de insulina; Longa duração Apresentação: 100 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML	VU: 91,76/CARP VM: 458,80	Sim	Não

\* Valores extraídos da tabela CMED/ANVISA de Preço Máximo ao Governo (ICMS 0%), em 21/09/2017. VU = Valor unitário. VM = Valor do tratamento mensal.

*7) Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública?*

Resposta: Sim. As insulinas disponíveis no SUS para tratamento de DM tipo 2 são: insulina de ação rápida (regular) e insulina de ação intermediária (NPH).

*8) Existe alguma outra observação a ser feita?*

Resposta: Analisando o caso específico e observando as informações clínicas disponíveis nos autos, pode-se afirmar que (1) o paciente possui repercussões tardias graves (nefropatia, retinopatia, neuropatia periférica e cardiopatia isquêmica grave e complexa, com antecedente de cirurgia de revascularização e cateterismos) decorrentes do DM tipo 2; (2) não há evidência científica consistente no momento que demonstre superioridade do uso de análogos de insulina em relação às insulinas regular e NPH no tratamento de pacientes com DM tipo 2; (3) os custos relacionados à inclusão de análogos de insulina para tratamento de DM tipo 2 no SUS serão elevados e o impacto orçamentário estimado com a incorporação deste tipo de insulina para tratamento de portadores de DM tipo 2 no SUS é de mais de R\$ 13 bilhões ao longo de 5 anos.

#### **9) Referências**

- Standards of medical care in diabetes - 2017. American Diabetes Association. Diabetes Care 40, Supp 1, Jan/2017.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SDB 2015-2016. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>. Acesso em 15/10/2017.
- Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Insulinas análogas de longa ação Diabetes Mellitus tipo II. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 103. Setembro de 2014.

- Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MFS et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014 nov; 6(123):1-9
- IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro, IBGE, 2014, 180p
- Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. *Value in Health*. 2011; 14:s137-40. 18.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the USA in 2012. *Diabetes Care*. 2013; 36:1033-46. 19.
- Bahia LR, Coutinho ESF, Araujo DV et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012; 12:440.