



## NOTA TÉCNICA Nº 269

**Solicitante:** Juiz da 1ª Vara da Comarca de  
Aquiraz

**Número do processo:**

000178319.2019.8.06.0034

**Data:** 10/06/2019

Medicamento	X
Material	X
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento	7
4. Evidências científicas	12
5. Dos Riscos	14
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	15
7. Sobre a liberação na ANVISA	16
8. Sobre a incorporação pela CONITEC	17
9. Do fornecimento da medicação pelo SUS	17
10. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	17
11. Custo da medicação	18



12. Conclusões	21
13. Respostas aos questionamentos	11
14. Referências	12

## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema:

Uso do INSULINA LANTUS<sup>®</sup>, AGULHAS PARA CANETAS DE INSULINA, JANUVIA<sup>®</sup> 100MG, THIOCTACID<sup>®</sup> HR 600MG para o tratamento da Diabetes mellitus insulino-dependente (CID 10: E10).

### 2) Considerações teóricas

O diabetes mellitus consiste em um conjunto de distúrbios metabólicos, caracterizados principalmente pela hiperglicemia persistente, que ocorre devido aos defeitos na ação ou secreção de insulina, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo.

O diabetes pode ser classificado nas seguintes categorias gerais:

-Diabetes tipo 1 – DM1: ocorre como consequência da destruição auto-imune de células beta pancreáticas, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina.

-Diabetes tipo 2 – DM2: devido a uma perda progressiva da produção de insulina pelo pâncreas ou ainda pela resistência à insulina e deficiência na ação desse hormônio.



- Diabetes mellitus gestacional: quando o diagnóstico de diabetes ocorre no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, em pacientes que não apresentavam diabetes anteriormente.

- Tipos específicos de diabetes: devido a outras causas, por exemplo, síndromes monogênicas do diabetes (como diabetes neonatal e diabetes de início da maturidade dos jovens [MODY]), doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística e pancreatite) e drogas - ou diabetes induzido por produtos químicos (como o uso de glicocorticóides, no tratamento de HIV/AIDS ou após transplante de órgãos).

A classificação desta doença é importante para determinar a terapia utilizada, pois a sua apresentação clínica e progressão podem variar consideravelmente.

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 relacionada à obesidade, sedentarismo, hábitos alimentares não saudáveis, dislipidemia e hipertensão. Acomete com maior frequência mulheres com diagnóstico prévio de diabetes mellitus gestacional, indivíduos com hipertensão ou dislipidemia, assim como certos subgrupos raciais/étnicos. Dentre estes afro-americanos, indianos americanos, hispânicos/latinos e asiáticos americanos.

Os sintomas incluem micção excessiva e sede, fome constante, perda de peso, alterações na visão e fadiga, semelhantes aos do DM1, mas são frequentemente menos marcados ou ausentes. Em função disto, a doença é subdiagnosticada por vários anos, até que as complicações comecem a surgir. A Organização Mundial de Saúde (OMS) orienta a adoção de uma dieta saudável, a prática de atividade física regular, a manutenção do peso corporal



normal e a suspensão do uso de tabaco são formas de prevenir ou retardar o aparecimento do DM2.

Esta doença representa um problema relevante de saúde pública, devido a sua natureza crônica, a gravidade das complicações e a meios necessários para controlá-las tornando-se muito onerosa tanto para os pacientes e suas famílias como para os sistemas de saúde.

O DM2 é o tipo mais frequente e representa cerca de 90 a 95% de todos os casos de diabetes. Estudos internacionais registraram em 2010, uma prevalência de diabetes de 6,4% entre adultos de 20 a 79 anos, representando, aproximadamente 285 milhões de indivíduos.

Esses valores aumentarão para 7,7% e 439 milhões de adultos até 2030.

De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), em 2017, o Brasil ocupava o 4º lugar no ranking mundial de indivíduos com diabetes entre 20 a 79 anos, com um total de 12,5 milhões (IC 95% 11,4–13,5). As estimativas indicam que este número irá aumentar para 20,3 milhões (IC 95% 18,6 – 22,1) em 2045.

O diabetes apresenta a maior carga econômica para os países da América Latina e do Caribe (ALC). Em 2015, estima-se que mais de 41 milhões de adultos (acima de 20 anos de idade) apresentavam diabetes mellitus na ALC. O custo indireto total atribuído ao diabetes nestes países foi de US\$ 57,1 bilhões, dos quais US\$ 27,5 bilhões foram devidos a mortalidade prematura, US\$ 16,2 bilhões devido a deficiência, e US\$ 13,3 bilhões para incapacidade temporária.

Em 2017, o IDF estimou que o Brasil gastou um total de 24 bilhões de dólares internacionais com diabetes em pacientes entre 20 e 79 anos de idade, ocupando o 6º lugar no ranking mundial de gastos com diabetes, com uma



média de gasto relacionado ao diabetes por pessoa (entre 20 e 79 anos) é de 1,9 bilhões de dólares internacionais.

Além dos gastos relacionados ao diabetes, esta doença gera também custos intangíveis como dor, ansiedade, inconveniência do tratamento e perda da qualidade de vida, que afetam diretamente a vida dos pacientes e seus familiares, além da perda de produtividade com limitações no seu desempenho profissional e social.

O diabetes está associado a um risco duas vezes maior de morte cardiovascular quando comparado aos indivíduos sem a doença, sendo esta última responsável por 75% das mortes entre os doentes. Estima-se que o diabetes causou 1,5 milhão de mortes em 2012, no mundo. Níveis de glicose no sangue acima do ideal causaram mais 2,2 milhões de mortes, aumentando os riscos de doenças cardiovasculares e outras. Quarenta e três por cento destes 3,7 milhões de mortes ocorrem antes dos 70 anos de idade. A porcentagem de mortes atribuíveis à glicemia alta ou diabetes que ocorre antes dos 70 anos é maior em países de baixa e média renda do que em países de alta renda. No Brasil, em 2017, foram 108.587,4 mortes relacionadas ao diabetes (em adultos de 20 à 79 anos de idade).

O diabetes é uma das principais causas de cegueira, insuficiência renal, ataques cardíacos, derrame e amputação de membros inferiores. O impacto da mortalidade e dos problemas de saúde afetam bastante a qualidade de vida de seus portadores. De acordo com estudo realizado no Brasil em 2008, o DM2 representa quase 5% da carga de doença no Brasil, com taxa de DALY (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) de 9,2 por mil habitantes, figurando entre as 10 principais causas de DALY (terceira em mulheres e sexta em homens), sendo superado pelo grupo das doenças infecciosas e



parasitárias, neuropsiquiátricas e cardiovasculares, por exemplo. Além disso, destaca-se o resultado de um estudo sobre internações hospitalares em nível nacional no qual indivíduos com diabetes apresentaram maiores taxas de hospitalização em comparação aos que não têm diabetes, além de maior duração da hospitalização para um mesmo problema de saúde.

Acredita-se que aproximadamente 50% dos pacientes com diabetes desconheçam que tem a doença. No entanto, mesmo assintomáticos apresentam risco aumentado para complicações micro e macrovasculares, morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade geral. A American Diabetes Association (ADA) propõe critérios para o rastreamento de diabetes.

Os critérios para o diagnóstico do diabetes, que são amplamente aceitos pelas sociedades e associações de diabetes, baseiam-se na concentração de glicose, níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e sintomas clássicos de hiperglicemia (como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento). Os valores de normalidade para estes exames encontram-se descritos no quadro abaixo. O diagnóstico sempre deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

O Ministério da Saúde, orienta para o tratamento medicamentoso do DM2 que paciente inicie a terapia com metformina e, caso não alcance o controle glicêmico através das intervenções no estilo de vida e da dose máxima tolerada de metformina, outros medicamentos devem ser adicionados, recomendando-se medicamentos da classe das sulfoniluréias ou insulina. Caso novamente o paciente não alcance o controle glicêmico por meio de mudanças no estilo de vida, fazendo o uso de metformina, sulfoniluréias e



insulina, recomenda-se intensificar a insulinoterapia. O tratamento com insulina deve ser pleno ou temporário, sendo restrito aos os casos com glicemia > 300mg/dL.

### 3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

LANTUS é um antidiabético que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor. LANTUS é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Em pH 4 [como na solução injetável de LANTUS], é completamente solúvel. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, levando a um perfil de concentração / tempo previsível, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A insulina glargina é metabolizada em dois metabólitos ativos M1 e M2 (vide Propriedades Farmacocinéticas). Ligação ao receptor de insulina: os estudos in vitro indicam que a afinidade da insulina glargina e de seus metabólitos M1 e M2 ao receptor da insulina em humanos é similar àquela da insulina humana. Ligação ao receptor IGF-1: a afinidade da insulina glargina ao receptor IGF-1 humano é aproximadamente 5 a 8 vezes maior que a da insulina humana (mas aproximadamente 70 a 80 vezes menor que àquela do IGF-1), enquanto M1 e M2 se ligam ao receptor IGF-1 com uma afinidade um pouco menor comparada a insulina humana.

JANUVIA® pertence a uma classe de agentes antidiabéticos orais denominada inibidores da DPP-4, que melhoram o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 por meio do aumento dos níveis de hormônios incretina ativos. Os hormônios incretina, inclusive o GLP-1 (peptídeo-1 glucagon símile) e GIP (polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose), são 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  $\beta$ -pancreáticas



por meio de vias sinalizadoras intracelulares que envolvem o AMP cíclico. O tratamento com GLP-1 ou com inibidores da DPP-4 em modelos animais de diabetes mellitus tipo 2 demonstrou melhorar a responsividade das células  $\beta$  à glicose circulante estimulando a biossíntese e a liberação de insulina. Com níveis de insulina mais altos, aumenta a captação tecidual de glicose. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon pelas células  $\alpha$ -pancreáticas. A redução das concentrações de glucagon, associada a níveis mais altos de insulina, resulta em redução da produção hepática de glicose e consequente redução da glicemia. Os efeitos do GLP-1 e GIP são dependentes da glicose tal que quando as concentrações sanguíneas de glicose estão baixas, não são observadas estimulação da liberação de insulina e supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. Tanto para o GLP-1 como para o GIP, o estímulo à secreção de insulina ocorre quando a glicemia se encontra acima das concentrações normais. Além disso, O GLP-1 não impede a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente os hormônios incretina para produzir produtos inativos. A sitagliptina evita a hidrólise dos hormônios incretina pela DPP-4, aumentando consequentemente as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e GIP. Ao aumentar os níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a liberação de insulina e diminui os níveis de glucagon de forma dependente da glicose. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com hiperglicemia, essas alterações nos níveis de insulina e de glucagon resultam em níveis mais baixos de hemoglobina A1c (HbA1c) e concentrações mais baixas de glicemia de jejum e pós-prandial. Esse mecanismo dependente da glicose é diferente do mecanismo observado com as sulfonilureias, no qual a insulina é liberada mesmo quando os níveis de glicose estão baixos, o que pode levar à hipoglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e em indivíduos normais. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente seletivo da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas estreitamente relacionadas DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas.

A hiperglicemia causada provocada pelo diabetes mellitus resulta num acúmulo de glicose nas proteínas matrizes dos vasos sanguíneos e formação de produtos finais da glicolisação avançada. Este processo gera redução do fluxo sanguíneo com isquemia/hipóxia endoneural, associada com produção aumentada de radicais livres que danificam o nervo periférico. Além disso, foi verificada depleção de antioxidantes (como a glutatona) no nervo periférico. Estudos em ratos mostraram que o ácido tióctico interfere nestes processos bioquímicos provocados pelo diabetes induzido por estreptozotocina,





umentando tanto o fluxo sanguíneo endoneural quanto o nível antioxidante da glutathione e, como um antioxidante, reduzindo os radicais livres no nervo diabético. Estes estudos indicam que o ácido tióctico pode melhorar a funcionalidade dos nervos periféricos, relacionada com distúrbios sensoriais da polineuropatia diabética, que se manifestam através de parestesia, como queimação, dormência ou formigamento. Experimentalmente, o ácido tióctico assemelha-se à insulina, ativando a recaptação de glicose no nervo, no músculo e nas células adiposas via fosfatidilinositol-3-quinase.

Foram selecionados estudos de baixo risco de viés, conforme avaliação feita por meio da ferramenta Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS) e separadas por tipo de comparação.

Insulina glargina vs NPH: foram incluídas cinco revisões sistemáticas (RS) com metanálise, sendo que a maioria destas não encontrou diferenças significantes na redução dos níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c) (4 estudos). A insulina glargina foi associada a menores taxas de eventos de hipoglicemia noturna em todos os estudos. Não houve diferença estatística entre os tratamentos para o desfecho de episódios de hipoglicemia grave relatado por três estudos. Insulina glargina vs detemir: Foram três RS com metanálise que compararam a eficácia e segurança destas insulinas, para os seguintes desfechos: níveis de HbA1c (03 estudos), episódios de hipoglicemia geral (02 estudos), episódios de hipoglicemia sintomática (01 estudo), episódios de hipoglicemia noturna (03 estudos), episódios de hipoglicemia grave (01 estudo) e qualidade de vida relacionada à saúde (01 estudo). Em todos estes as insulinas glargina e detemir se mostraram estatisticamente semelhantes. Insulina glargina vs degludeca: Foram três RS com metanálise que compararam a eficácia e segurança entre estas insulinas. Para o desfecho de níveis de HbA1c (02 estudos), as insulinas se mostraram semelhantes. A metanálise de Liu et al. (2018) demonstrou que a incidência de hipoglicemia total foi menor no grupo de tratamento com degludeca (RR = 0,82, IC 95% = 0,73 a 0,92, p = 0,001). Em relação aos episódios de hipoglicemia noturna, dois estudos que avaliaram este desfecho demonstraram resultado favorável a degludeca, RR = 0,74, IC 95% = 0,66 a 0,82, p < 0,001 (18) e 0,68 (0,57; 0,82).

As evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança das insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) foram baseadas em oito estudos de baixo risco de viés. As insulinas análogas de ação prolongada demonstram eficácia clinicamente semelhante a insulina NPH, dado o discreto valor apresentado nas alterações dos níveis de HbA1c.



No entanto, estas são associadas a um risco menor de eventos de hipoglicemia. Na comparação entre insulinas análogas de ação prolongada, as insulinas glargina e detemir se mostraram estatisticamente semelhantes tanto no controle glicêmico através dos níveis de HbA1c como para os episódios de hipoglicemia geral, sintomática, grave e noturna. A insulina degludeca foi associada a um menor risco de hipoglicemia geral e noturna em relação à glargina. No entanto, não há diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de HbA1c. Há de se ponderar a fragilidade em avaliar os eventos de hipoglicemia, devido às divergências nas definições deste desfecho. Esta foi uma limitação presente em todos os estudos incluídos e, por isso, os resultados apresentados neste relatório devem ser tratados com cautela. Além disso, desfechos importantes no DM2, como complicações diabéticas, presença de eventos adversos, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde e mortalidade não foram relatados na grande maioria dos estudos. A análise de impacto orçamentário demonstra que o montante de recursos envolvido numa potencial incorporação prejudicaria a sustentabilidade do SUS.

Sete RCTs e cinco estudos não randomizados foram elegíveis para inclusão de 1335 artigos recuperados. Meta-análise de três ECR homogêneos revelou uma diminuição estatisticamente significativa no peso com sitagliptina quando comparado com sulfoniluréias (diferença média ponderada (WMD) - 2,05 kg, IC 95% -2,38 a -1,71); no entanto, uma mudança semelhante em relação à linha de base na HbA1c (WMD 0,05; 95% CI -0,03 a 0,12), glicemia de jejum (WMD 0,11; 95% CI -0,08 a -0,29), pressão arterial, lipídios e proporção atingindo HbA1c <7% ao final do estudo (OR 0,98; IC 95% 0,85 a 1,13) foi observado.

Os estudos não randomizados identificados sobre o uso de sitagliptina consistiram em quatro estudos prospectivos e um estudo de coorte retrospectivo. Três desses cinco estudos eram de qualidade moderada / alta, e os resultados, embora menos precisos, sugeriram similar glicemia e efetividade ponderal comparativas do mundo real para ambos os tratamentos. Dados de dois estudos de coorte sugeriram que a mudança de tratamento (HR 0,65; IC 95% 0,57 a 0,73) e início da insulina (HR 0,76; IC 95% 0,65 a 0,90) foram menos prováveis entre os prescritos com sitagliptina; no entanto, a notificação inadequada de HbA1c no momento da mudança do tratamento tornou os resultados da interpretação desafiadores.



Os usuários de sitagliptina tiveram perda de peso modesta em comparação ao ganho com sulfoniluréias; no entanto, essa diferença foi em torno de 2 kg, o que pode não ser de grande significado clínico para a maioria dos indivíduos. Mudança semelhante foi observada na maioria dos outros resultados de eficácia relatados. Mais estudos são necessários para abordar os desfechos de eficácia a longo prazo da sitagliptina em comparação com as sulfoniluréias como complemento da metformina.

Em estudos com animais, o ácido tióctico (ALA) demonstrou prevenir ou mesmo reverter a disfunção nervosa induzida por hiperglicemia reduzindo o estresse oxidativo medicamentoso por radicais livres. Também foi demonstrado que o ALA melhora o fluxo sanguíneo nervoso e a condução das fibras nervosas periféricas e aumenta a captação de glicose endoneural e o metabolismo energético na neuropatia periférica diabética experimental. Outros estudos demonstraram que o ALA em pacientes com diabetes tipo 2 pode, ao longo de várias semanas, melhorar a sensibilidade à insulina. Esses estudos formam a lógica por trás de ensaios clínicos de ALA em humanos diabéticos com dor neuropática DPN.

O primeiro estudo duplo-cego sobre ALA na DPN foi realizado por Sachse e colaboradores em 1980 não demonstrou qualquer diferença entre o tratamento medicamentoso e placebo em sintomas subjetivos, velocidade de condução nervosa e limiar de percepção de vibração. No entanto, à medida que outros estudos foram realizados, duplo ou simples, cegos ou abertos, com diferentes doses e métodos de administração, melhorias foram relatadas. No entanto, devido a diferenças nos tamanhos das amostras, escolha das doses utilizadas e ferramentas de avaliação, foi difícil afirmar se o ALA é eficaz.

Uma meta-análise de quatro estudos randomizados controlados por placebo (compreendendo 1.258 pacientes) usando infusões de ALA de 600 mg por dia durante 3 semanas em pacientes diabéticos com sintomas positivos de neuropatia periférica foi publicada (Ziegler 2004) e sugeriu que tais o tratamento produz melhorias clinicamente significativas tanto nos sintomas como nos défices neuropáticos. No entanto, os autores não consideraram todos os ensaios conhecidos de ALA. De fato, nenhuma revisão sistemática do ALA na DPN é conhecida.

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

---

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

nat.ceara@tjce.jus.br



#### **4.1. Em substituição a Insulina Lantus® - Insulina Glargina**

- Outros medicamentos disponíveis no SUS para a mesma indicação da Insulina Lantus® (Insulina Glargina), através do ESTRATÉGIAS PARA O CUIDADO DA PESSOA COM DOENÇA CRÔNICA DIABETES MELLITUS Cadernos de Atenção Básica, nº 36, Ministério da Saúde:

- *Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml*

- No Elenco Secundário da Assistência Farmacêutica do Ceará (Resolução Nº 171/2018 - CIB/CE), está contida a *Insulina Glargina, como também a Detemir e a Degludeca, que são insulinas de longa duração.*

**OBSERVAÇÃO:** Importante salientar que cada município que adere a compra centralizada desses medicamentos pela SESA/CE pode programar ou não os medicamentos citados acima, isto é, oferecer ou não a população no município.

#### **4.2. Em substituição ao Januvia® 100mg - Sitagliptina**

- Outros medicamentos disponíveis no SUS para a mesma indicação Januvia® 100mg – Sitagliptina, na atenção básica:

- No Elenco Básico da Assistência Farmacêutica do Ceará (Resolução Nº 169/2018 - CIB/CE), estão contidos os seguintes medicamentos antidiabéticos:

- *Cloridrato de metformina 500mg comp.*

- *Glibenclamida 5mg comp.*

- *Glicazida 60 mg comp liberação prolongada*

- No Elenco Secundário da Assistência Farmacêutica do Ceará (Resolução Nº 171/2018 - CIB/CE), estão contidos os seguintes medicamentos antidiabéticos:

- *Alogliptina 25mg comp.*



**OBSERVAÇÃO:** Importante salientar que cada município que adere a compra centralizada desses medicamentos pela SESA/CE pode programar ou não os medicamentos citados acima, isto é, oferecer ou não a população no município.

**4.3. Em substituição ao Thioctacid<sup>®</sup> HR 600mg - Ácido Tióctio (FICHA TÉCNICA DA CONITEC DO ÁCIDO TIÓCTICO PARA O TRATAMENTO DA POLINEUROPATIA DIABÉTICA - última atualização 29/04/2016):**

- Outros medicamentos disponíveis no SUS para a mesma indicação do Thioctacid<sup>®</sup> HR 600mg - Ácido Tióctio, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica (Portaria SAS/MS nº 1.083 - 02/10/2012):

-Amitriptilina: comprimidos de 25 e 75 mg.

-Nortriptilina: cápsulas de 10, 25, 50 e 75 mg.

-Clomipramina: comprimidos de 10 e 25 mg.

-Fenitoína: comprimido de 100 mg; suspensão oral de 20 mg/ml.

-Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg; suspensão oral de 20 mg/ml.

-Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg.

-Ácido valproico: cápsulas ou comprimidos de 250 mg; comprimidos de 500 mg; solução oral ou xarope de 50 mg/ml.

-Morfina: ampolas de 10 mg/ml com 1ml; solução oral de 10 mg/ml frasco com 60 ml; comprimidos de 10 e 30 mg; cápsulas de liberação controlada de 30, 60 e 100 mg.

**OBSERVAÇÕES:** De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, a base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos, sendo os opióides reservados somente a pacientes com dor a eles refratária, respeitando a seguinte sequência: 1. Antidepressivos tricíclicos; 2. Antidepressivos tricíclicos + antiepilépticos tradicionais; 3. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina; 4. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina + morfina.



## 5) Sobre a liberação pela ANVISA

- Os medicamentos requeridos Insulina Lantus®, Januvia® 100mg, Thoctacid®HR 600mg possuem registro na ANVISA.

## 6) Sobre a incorporação pela CONITEC

### 6.1. Insulina Lantus® - Insulina Glargina

- Sobre a incorporação da insulinas análogas de ação prolongada, a CONITEC recomendou a incorporação segundo texto da “Recomendação Final” do Relatório 440 - Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo (SCTIE nº 19/2019 -Publicada em 29/03/2019): *“Os membros da CONITEC presentes na 75ª reunião ordinária do plenário do dia 13/03/2019 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, condicionada ao custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH na apresentação de tubete com sistema aplicador e mediante protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Considerou-se que as insulinas análogas de ação prolongada apresentam eficácia e segurança semelhantes a insulina humana NPH, mas apresentam custos elevados a ponto de comprometer a sustentabilidade do SUS. Dessa forma, a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada é mediante custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH (tubete com sistema aplicador) e vinculada ao protocolo clínico e diretrizes terapêuticas”.*

### 6.2. Januvia® 100mg - Sitagliptina

- A sitagliptina indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tem recomendação da



CONITEC como não avaliado em ficha técnica de 2015. Até a presente data, não foi protocolada na CONITEC demanda para analisar a incorporação do medicamento.

### 6.3. Thoctacid®HR 600mg - Ácido Tióctico

- O ácido tióctico para o tratamento da polineuropatia diabética em adultos tem recomendação da CONITEC como não avaliado em ficha técnica de 2016. Até a presente data, não foi protocolada na CONITEC demanda para analisar a incorporação do medicamento.

#### 7) Do fornecimento da medicação pelo SUS

As medicações solicitadas não são fornecidas pelo SUS.

#### 8) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Os Cadernos de Atenção Básica, nº 36, do MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, trata de ESTRATÉGIAS PARA O CUIDADO DA PESSOA COM DOENÇA CRÔNICA, DIABETES MELLITUS, de 2013. Nenhuma das medicações solicitadas foi encontrada nestes protocolos.

#### 9) Custo da medicação

<b>Medicamento</b> <b>Insulina Glargina</b> <b>(LANTUS®)</b>	<b>PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO LUCENTIS® 100 UI/ML SOL INJ CT 1</b> <b>CARP VD INC X 3 ML</b> <b>INDICAÇÃO/POSOLOGIA: 6 FRASCOS POR MÊS</b>
--	--



	PMC ICMS 18%	PMVG 18%	Custo estimado do tratamento* - frascos/mês	médio do tratamento - 6	Custo global médio do tratamento total* -
	R\$ 65,21	R\$ 52,38	R\$ 314,28		R\$ 3.771,36
PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. *TABELA CMED – Atualizada em 16/05/2019					

Medicamento Sitagliptina (JANUVIA®)	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO JANUVIA® 100 MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28				
	INDICAÇÃO/POSOLOGIA: 1 comprimido/dia				
	PMC ICMS 18%	PMVG 18%	Custo estimado do tratamento	médio do tratamento	Custo global médio do tratamento total
	R\$ 178,47	R\$ 142,49	R\$ 142,49		R\$ 1.709,88
PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. *TABELA CMED – Atualizada em 16/05/2019					

Medicamento Ácido Tióctico (THIOCTACID®)	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO THIOCTACID® 600 MG COM REV CT FR VD AMB X 30				
	INDICAÇÃO/POSOLOGIA: 1 comprimido/dia				
	PMC ICMS 18%	PMVG 18%	Custo estimado do tratamento	médio do tratamento	Custo global médio do tratamento total
	R\$ 118,70	R\$ 94,77	R\$ 94,77		R\$ 1.137,24

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

nat.ceara@tjce.jus.br





<p>PMC: preço máximo ao consumidor.          PMVG: preço máximo de venda ao governo.          Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG.          *TABELA CMED – Atualizada em 16/05/2019</p>
---

## 10) Conclusões

As evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança das insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) demonstram eficácia clinicamente semelhante a insulina NPH, dado o discreto valor apresentado nas alterações dos níveis de HbA1c. Há de se ponderar a fragilidade em avaliar os eventos de hipoglicemia, devido às divergências nas definições deste desfecho. Além disso, desfechos importantes no DM2, como complicações diabéticas, presença de eventos adversos, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde e mortalidade não foram relatados na grande maioria dos estudos. A análise de impacto orçamentário demonstra que o montante de recursos envolvido numa potencial incorporação prejudicaria a sustentabilidade do SUS.

Mais estudos são necessários para abordar os desfechos de eficácia a longo prazo da sitagliptina em comparação com as sulfoniluréias como complemento da metformina.

De fato, nenhuma revisão sistemática ou evidência de boa qualidade do ácido tióctico em pacientes humanos diabéticos com dor neuropática é conhecida, somente estudos em animais.

**Assim, conclui-se que o tratamento solicitado não encontra amparo na literatura de superioridade em relação ao fornecido pelo SUS (insulina**



**glargina e sitagliptina) ou mesmo qualquer eficácia em humanos (ácido tióctico).**

### 11) Respostas aos Questionamentos

Há protocolos clínicos e terapêuticos, no âmbito do Ministério da Saúde, para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora? Justificar a conclusão à luz da chamada “medicina das evidências”

Resposta: Sim

Quais as diretrizes nacional e internacional quanto ao uso dos medicamento/tratamento requeridos pela parte autora?

Resposta: O tratamento intensivo do DM visa manter um bom controle metabólico, diminuir as internações por complicações agudas (hipoglicemia e cetoacidose), e reduzir significativamente suas complicações crônicas (micro- e macrovasculares) e sua mortalidade. O tratamento do DM consiste em uma abordagem multidisciplinar e envolve: 1) abordagem educativa, crucial para repassar ao paciente e ao profissional conhecimento para a auto monitorização e segurança nas intervenções terapêuticas; 2) seguimento de plano alimentar equilibrando cotas de carboidratos, proteínas e gorduras; 3) prática regular de atividades físicas; 4) uso de antidiabéticos orais (ADOs) em monoterapia, em combinação ou associados à insulina no DMT2; e 5) Insulinização plena no DMT1 e nos casos de DMT2 mal controlado.

O protocolo nacional para o tratamento das moléstias da parte autora está em consonância com a diretriz/protocolo internacional? Sendo negativa a resposta, informar o motivo?



Resposta: Não, o tratamento solicitado não encontra amparo na literatura de superioridade em relação ao fornecido pelo SUS (insulina glargina e sitagliptina) ou mesmo qualquer eficácia em humanos (ácido tióctico).

Considerando a resposta dada ao item anterior, na opinião do órgão consultado, levando em conta a relação custo-benefício (montante de gastos dispendidos com o protocolo atual x benefícios da atualização desse, inclusive os de caráter preventivo), seria recomendável a alteração da diretriz praticada como forma de atender adequadamente demandas de igual natureza, ou de promover a realização eficiente de correlata despesa pública?

Resposta: Não, a análise de impacto orçamentário demonstra que o montante de recursos envolvido numa potencial incorporação prejudicaria a sustentabilidade do SUS.

Os medicamentos/tratamento requerido pela parte autora possui aprovação pela ANVISA?

Resposta: Sim

Conforme o quadro de saúde apresentado pela parte autora, sendo positiva a resposta ao quesito “a”, indaga-se, no caso de estar referida parte submetida ao referido protocolo, se esta está a sofrer algum prejuízo no resguardo a seu direito à saúde? Se a resposta for afirmativa, esclarecer e justificar.

Resposta: Não.



Considerando as respostas aos quesitos anteriores, pode-se afirmar que o tratamento/medicamentos requerido na inicial é imprescindível à garantia da saúde ou da dignidade da parte requerente?

Resposta: Não.



## 12) Referências

1. FICHA TÉCNICA DA CONITEC DO ÁCIDO TIÓCTICO PARA O TRATAMENTO DA POLINEUROPATIA DIABÉTICA - ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO 29/04/2016).
2. FICHA TÉCNICA DA CONITEC SITAGLIPTINA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELITUS TIPO 2 - última atualização 25/09/2015.
3. Portaria SAS/MS nº 1.083 - 02/10/2012 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica.
4. Portaria Conjunta Nº 08 de 15 de março de 2018 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Diabete Melito Tipo 1.
5. Cadernos de Atenção Básica, nº 36, do MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, trata de ESTRATÉGIAS PARA O CUIDADO DA PESSOA COM DOENÇA CRÔNICA, DIABETES MELLITUS. Brasil, 2013.
6. Mirza N, Cornblath DR, Hasan S, Hussain U. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD005492. DOI: 10.1002/14651858.CD005492.
7. SHARMA, Manuj, BECKLEY, Nicholas, NAZARETH, Irwin, et al. Effectiveness of sitagliptin compared to sulfonylureas for type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a systematic review and meta-analysis. BMJ open, 2017, vol. 7, no 10, p. e017260.