



NOTA TÉCNICA NÚMERO 404

Solicitante: Dr. Emilio de Medeiros Viana
15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0860522-
27.2014.8.06.0001

Data: 27/04/2020

Medicamento

Material

Procedimento

Cobertura

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



1) Tema

Trata-se da solicitação do fornecimento das medicações insulina Lantus (30 unidades ao dia, totalizando 900 unidades por mês) e Insulina ultra rápida Apidra, Novorapid ou Humalog (18 unidades ao dia, totalizando 540 unidades para 30 dias) para M..N.S. P., brasileira, casada do lar, com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (CID :). No relatório médico anexo ao processo consta que a mesma vem fazendo uso de insulina regular e NPH sem controle adequado da doença.

2) Considerações teóricas

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocorre como consequência da perda progressiva da produção de insulina pelo pâncreas ou ainda pela resistência à insulina e deficiência na ação desse hormônio. Esta doença, que corresponde a cerca de 90% dos casos de todos os tipos de diabetes, 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. Para o tratamento do DM2 é recomendado um plano terapêutico que vise ao controle glicêmico e a prevenção de complicações crônicas decorrentes da doença, primeiramente por meio de condutas não medicamentosas, como educação em saúde, alimentação saudável, prática de atividade física e cessação do tabagismo, em seguida se inicia a terapia medicamentosa com antidiabético oral. Atualmente estão disponíveis no SUS as insulinas de ação intermediária (insulina NPH) e de ação rápida (insulina regular), além de medicamentos hipoglicemiantes (cloridrato de metformina; glibenclamida e gliclazida). Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis no mercado, as insulinas análogas de ação ultrarápida (asparte, lispro e glusilina), ação prolongada (glargina, detemir e degludeca), as insulinas biossimilares da glargina Lantus® (Basaglar® e Glargin®), além de pré-misturas que contêm associações entre estas diversas opções.

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. 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 12 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 como formas de prevenir ou retardar o aparecimento do DM2. 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. 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 afeta bastante a qualidade de vida de seus portadores.

3) Eficácia do medicamento

Os análogos de ação rápida possuem vantagens em relação à insulina humana regular: têm ação mais previsível e podem ser administrados imediatamente antes da refeição, reduzindo o risco de hipoglicemia. Além disso, também podem ser administrados imediatamente após a refeição, sem perda importante de seu efeito controlador da glicemia pós-prandial, e ainda com a vantagem de permitir flexibilidade caso a ingestão seja menor que a antecipada.

Insulina Glulisina, de nome comercial Apidra®®, é um análogo recombinante da insulina humana. Tem um início de ação mais rápido e uma duração de ação mais curta do que a insulina humana. Está indicada para o tratamento do diabetes mellitus tipo I ou 2 que não responde às medicações orais.

Insulina lispro, de nome comercial Humalog®, é um análogo da insulina humana derivada de DNA recombinante, uma droga de ação rápida na redução da glicose no



sangue. Estudos realizados em voluntários normais e em pacientes com diabetes mostraram que a insulina lispro possui um início de ação e um pico mais rápidos, e uma duração mais curta da atividade hipoglicemiante que a insulina regular. Insulina Glargina, de nome comercial Lantus®, é um antidiabético análogo de insulina humana de longa duração ou basal, de ação prolongada, produzida a partir de biotecnologia de DNA recombinante. Ela é ligeiramente diferente da insulina humana, sendo absorvida mais lentamente e de modo regular pelo organismo, após a injeção, tendo uma ação de longa duração e possui indicação para o tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 e 2, quando o tratamento com insulina for requerido.

4) Evidências científicas

Sobre as insulinas análogas de ação rápida, Insulinas análogas de ação rápida – Asparte (NovoRapid®), Lispro (Humalog®) e Glulisina (Apidra®) apresentaram 30% menos incidência de episódios de hipoglicemia grave, comparada a insulina humana regular, com 95% de confiança que a variação esteja entre 21% e 39%.

Em uma busca nas bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs, Cochrane Library e Centre for Reviews and Dissemination (CRD), foram separados, 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). Para episódios de hipoglicemia sintomática, a maioria dos estudos apresentou resultados estatisticamente significantes a favor da insulina glargina, odds ratio (OR): 0,76 (0,65; 0,88); RR 0,80 (0,68; 0,93). A insulina glargina foi associada a menores taxa de eventos de hipoglicemia noturna/paciente/ ano nos estudos de Freemantle et al. (2016) e Pontiroli et al. (2012), 0,18 (0,05; 0,55) e -0,54 (-0,73; -0,35) respectivamente. E, da mesma forma, Waught et al. (2010), Monami et al. (2008) e Horvath et al. (2007) apresentaram uma diferença significativa em favor do grupo glargina, RR 0,54 (0,43;0,69). A insulina glargina foi associada a um número menor de episódios de hipoglicemia grave no estudo de Pontiroli et al. (2012), -0,07 (-0,13; -0,02). Nos demais estudos não houve diferença estatística entre os tratamentos. Em relação à hipoglicemia total não houve diferença estatística entre os tratamentos para Monami et al. (2008). (24) Já na metanálise de Waught et al. (2010) houve diferença significativa no número de pacientes que relataram qualquer tipo de hipoglicemia a favor do grupo glargina, RR 0,89 (0,83; 0,96, $p = 0,002$). Na revisão sistemática de Waught et al. (2010) houve dois estudos que



relatam eventos adversos. A maioria estava relacionada a reações no local da injeção e reações alérgicas, mas não houve diferença significativa entre os grupos.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza dois tipos de insulina humana, uma de ação lenta (Insulina humana NPH), utilizada para manutenção contínua dos níveis de glicose ao longo do dia, e uma insulina de ação rápida (Insulina humana regular). Além disso, são disponibilizadas pelo SUS tiras reagentes, que permitem ao usuário fazer verificações do seu nível de glicose no sangue ao longo do dia, com dispositivos específicos para essa finalidade.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

Os medicamentos insulina glargina (Lantus®), glulisina (Apidra®), lispro (Humalog®) e asparte (Novorapidα®) são aprovados pela ANVISA.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

A CONITEC, em sua 72ª reunião ordinária, no dia 08 de novembro de 2018, recomendou a **não** incorporação no SUS das insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) para diabetes mellitus tipo 2. Considerou-se que não há diferença clinicamente significativa em relação à eficácia, que a avaliação da segurança restou prejudicada devido à heterogeneidade de critérios entre os estudos e que desfechos importantes não foram avaliados em longo período. Além disso, ponderou-se o alto impacto econômico em uma potencial incorporação destes medicamentos, o que prejudicaria a sustentabilidade do SUS. Enfatiza-se que, no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, o investimento em promoção e educação em saúde, e mudanças de hábitos de vida, em conjunto com a terapia medicamentosa já disponibilizada pelo SUS, mostram-se mais efetivos para melhorar a qualidade de vida da população. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS:

Os referidos medicamentos não são fornecidos pelo SUS para a patologia em questão.



9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público?

Segundo Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-18): A insulina pode ser introduzida nas etapas iniciais do tratamento do DM2 quando a terapia não farmacológica e a metformina forem insuficientes para que se atinjam as metas glicêmicas e quando houver restrição ao uso de outras drogas orais. **Grau de recomendação (A)**: estudos experimentais e observacionais de melhor consistência. Os análogos modificados da insulina permitem a otimização do binômio controle glicêmico-hipoglicemia no tratamento do DM2, particularmente a medida que ele se intensifica. **Grau de recomendação (B)**: estudos experimentais e observacionais de menor consistência. Não há diretriz do Ministério da saúde que contemple o uso das medicações solicitadas.

10) Custo dos medicamentos:

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMVG ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento cada 4 semanas	Custo global médio do tratamento (1 ano)
LANTUS (SANOFI-AVENTIS) 100 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 10 ML	66,94	133,40	62,69	133,40	1600,80
APIDRA (SANOFI-AVENTIS) 100 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	69,40	55,46	67,63	55,46	665,52
HUMALOG MIX (ELI LILLY DO BRASIL) 100 UI/ML SUS INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML + 5 SIST APLIC PLAS	174,18	139,19	69,74	139,19	1670,28
NOVORAPID (NOVO NORDISK DO BRASIL) 100 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML + 5 SIST APLIC PLAS	164,77	131,67	60,57	131,67	1580,04
	PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor				



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

PMG: preço máximo ao governo

11) Conclusões

SOBRE OS QUESTIONAMENTOS:

1. Há evidências científicas de eficiência dos fármacos e insumos apontados para o caso em exame? Há contraindicação para a parte autora?

Resposta: Sim, existem evidências científicas de eficácia dos fármacos solicitados. Não há contraindicação no caso citado. A contra indicação é para pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula e durante episódios de hipoglicemia.

2. O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza o mesmo efeito do fármaco prescrito? Qual o tratamento disponibilizado pelo SUS para esta doença bem como quais a parte autora já se utilizou?

Resposta: Sim, o SUS fornece as insulinas NPH e Regular (em uso pela demandante) , mas estudos mostram que essas apresentam maiores efeitos adversos como hipoglicemias sintomáticas do que as medicações solicitadas. .

5) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: A CONITEC, em sua 72ª reunião ordinária, no dia 08 de novembro de 2018, recomendou a **NÃO** incorporação no SUS das insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) para diabetes mellitus tipo 2. Considerou-se que não há diferença clinicamente significativa em relação à eficácia, que a avaliação da segurança foi prejudicada devido heterogeneidade de critérios entre os estudos e que desfechos importantes não foram avaliados em longo período. Além disso, ponderou-se o alto impacto econômico em uma potencial incorporação destes medicamentos, o que prejudicaria a sustentabilidade do SUS. Enfatiza-se que, no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, o investimento em promoção e educação em saúde, e mudanças de hábitos de vida, em conjunto com a terapia medicamentosa já disponibilizada pelo SUS, mostram-se mais efetivos para melhorar a qualidade de vida da população. A matéria foi disponibilizada em consulta pública. Nesse caso vemos que a decisão da CONITEC le-



vou em consideração aspectos econômicos se sobrepondo a segurança do paciente considerando que as insulinas glargina e as de ação ultra rápida tem menor probabilidade de efeitos adversos.

6) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?

Resposta: Sim, no entanto com menor segurança (maior risco de efeitos adversos: episódios de hipoglicemia)

7) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Resposta: Sim, Os preços podem variar.

8) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilidade foi requerida nos autos?

Resposta: Sim, estudos mostram que as insulinas regular e NPH disponibilizadas pelo SUS possuem a mesma eficácia quando o desfecho é controle da hemoglobina glicosilada

9) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora?

Resposta: O custo poderá variar de 2.245,56 a 3.250,32 dependendo da insulina de ação lenta adquirida (vide item 10 desta NT)

10) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer , a partir do quadro apresentado pela autora , que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e á preservação ou à ou restauração de sua saúde e dignidade?

Resposta: O fármaco solicitado é eficaz para o tratamento da enfermidade da parte autora e possui menos eventos adversos que as insulinas atualmente em uso pel mesma e que são disponíveis pelo SUS.

12) Referências



1. WAUGH, Norman et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. 2010.
2. MONAMI, Matteo; MARCHIONNI, Niccolò; MANNUCCI, Edoardo. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, v. 81, n. 2, p. 184-189, 2008.
3. HORVATH, Karl et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, n. 2, p. CD005613, 2007.
4. FREEMANTLE, Nick et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network metaanalysis. *BMJ open*, v. 6, n. 2, p. e009421, 2016
5. RUSSELL-JONES, D. et al. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: a meta-analysis of seven clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 25, n. 10, p. 898- 905 2015.
6. PONTIROLI, A. E; MIELE, L.; MORABITO, A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 5, p. 433-446, 2012.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018) [Internet]. Ac Farmacêutica Ltda. 2018. Available from: [ttp://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2017-2018.pdf](http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2017-2018.pdf)
8. Brasil. Ministério da Saúde. Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I. Relatório Recom da Comissão Nac Inc Tecnol no SUS - CONITEC –Fevereiro de 2017, publicado em <http://conitec.gov.br/>;