

## Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Insulinas análogas de ação longa para o tratamento de diabetes mellitus tipo II - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
12/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Análogos de insulina de ação lenta melhoras a adesão ao tratamento, melhorando conseqüentemente o controle glicêmico, além de diminuir a freqüência de hipoglicemias e principalmente de hipoglicemias mais graves.</p> <p>2ª - Sim, Análogos de insulina de ação lenta melhoras a adesão ao tratamento, melhorando conseqüentemente o controle glicêmico, além de diminuir a freqüência de hipoglicemias e principalmente de hipoglicemias mais graves.</p> <p>3ª - Sim, Os custos com tratamentos de complicações de diabetes mal controlado são muito maiores.</p> <p>4ª - Sim, Os custos com tratamentos de complicações de diabetes mal controlado são muito maiores.</p> <p>5ª - Não</p>	
12/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Às atualizações terapêuticas devem ser incorporadas porque propiciam qualidade de vida aos pacientes e os profissionais médicos as prescrevem e, isto, dá origem a múltiplas ações judiciais, onerando os entes públicos.</p> <p>2ª - Sim, Somente a contribuição como usuária de insulina degludeca, que favorece uma melhor qualidade de vida, estabilizando a glicemia, sem o risco de hipoglicemias.</p> <p>3ª - Sim, O custo do medicamento bloqueia a prescrição pelo profissional médico ou faz com que o paciente recorra a judicializacao.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A inclusão dos análogos de insulina de ação prolongada no SUS poderá proporcionar melhor qualidade de vida aos portadores de diabetes em virtude de reduzir crises hipoglicêmicas moderadas (abaixo de 70 mg/dl) e graves (abaixo de 55 mg/dl), permitindo níveis dentro das metas estabelecidas para o tratamento com mais comodidade, facilitando a adesão ao tratamento medicamentoso e reduzindo o número de internações hospitalares.</p> <p>2ª - Sim, A inclusão de insulinas que não apresentam pico de ação ampliará a adesão ao tratamento medicamentoso, considerando sua maior facilidade de manejo na rotina diária (vários picos de ação diários dificultam o manejo do tratamento em virtude do aumento dos picos e vales de glicemia, com ênfase nas crises hipoglicemias sérias). É sabido que, quando das crises hipoglicêmicas frequentes, o usuário reduz o uso da insulina ficando longe do alcance das metas glicêmicas e o prescritor também persiste na orientação de redução de dose de insulina em virtude do receio da frequência de crises hipoglicêmicas e possível coma hipoglicêmico.</p> <p>3ª - Sim, O fornecimento gratuito dos análogos de insulina de ação lenta através do SUS, com profissionais devidamente preparados para realizar educação em diabetes, ampliará a adesão ao tratamento medicamentoso em diabetes mellitus em virtude da facilidade de manejo do medicamento e seus efeitos, reduzirá muito a possibilidade de crises hipoglicêmicas moderadas e graves, proporcionando confiança da família sobre o tratamento, reduzindo internações por abandono de tratamento ou hipoglicemias moderadas e graves, ampliando a qualidade dos portadores de diabetes e seus familiares, bem como reduzir número de internações hospitalares e seus custos elevados.</p> <p>4ª - Sim, O impacto orçamentário apresentado pela CONITEC pode parecer assustador inicialmente, no entanto, o investimento necessário para o tratamento de crises hipoglicêmicas graves e hiperglicêmicas (principalmente por abandono do tratamento causado pelas multi doses e os picos e vales glicêmicos já referidos) é infinitamente maior. Infelizmente as fontes de financiamento são diferentes - Atenção Básica e Atenção especializada respectivamente, o que pode ser a causa da dificuldade de visualização econômica a longo prazo - já que falamos de uma doença crônica com infinitas possibilidades de agravamentos por não tratamento adequado.</p> <p>5ª - Sim, Como profissional da saúde no SUS - sou farmacêutica, educadora em diabetes e filha de portadores de DM2, minha experiência traz a avaliação positiva considerando a adesão ao tratamento medicamentoso por completo, o acompanhamento farmacoterapêutico otimizado pela facilidade de visualização pelo usuário dos benefícios da dose única diária e a liberdade que o proporciona, além do ganho na qualidade de vida familiar - permitindo sono mais tranquilo do usuário e seus cuidadores (geralmente membros da família), manutenção de produtividade no trabalho e redução do absenteísmo.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Tinha q ser pra todos 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
15/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
15/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Sou a favor da Incorporação dos análogos de insulina de ação lenta no Sus pra Dm1 e DM 2 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Sim, O impacto orçamentário é muito maior no tratamento das complicações crônicas do Diabetes que com o tratamento com insulinas modernas 5ª - Não	
15/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
16/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
16/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
16/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Nós teremos uma melhor qualidade de vida,não teremos as Hipoglicemia, o controle será bem melhor. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Sim, Hoje a União irá gastar um pouco mais, mais terá um retorno com a diminuição das complicações, onde gasta-se muito mais. Internações, amputações, perda de visão e hemodiálise. 5ª - Não	
16/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Sim, 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Sim, Melhora do controle glicêmico e evita ocorrência de hipoglicemia.	<a href="#">Clique aqui</a>
16/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Meu pai faz uso desse tipo de insulina há mais de 5 anos e sem o fornecimento através do SUS, fica inviável custear um tratamento tão caro. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
17/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Pudesse não favorecimento só prejudica as pessoas que tem a doença e nessecita do tratamento. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda, estabelecida na Avenida Francisco Matarazzo, 1.350 - Água Branca, São Paulo – SP CEP 05001-100, inscrita no CNPJ sob o nº 82.277.955/0005-89, vem, respeitosamente, por meio desta, contribuir com a Consulta Pública da CONITEC nº 80/2018, iniciada em 29 de dezembro de 2018, mostrando-se totalmente desfavorável à decisão preliminar da Conitec sobre a não recomendação de incorporação de insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de DM tipo 2. Considerando os estudos descritos para Tresiba® (insulina degludeca) e Levemir® (insulina detemir), que apresentaram resultados de um perfil de eficácia (redução de hemoglobina glicada) não inferior ao tratamento com NPH, além de grandes reduções na ocorrência de episódios de hipoglicemia geral, noturna e grave, a Novo Nordisk é favorável a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada no tratamento de pacientes com DM tipo 2.</p> <p>2ª - Sim, CONTEXTO GERAL – INCORPORAÇÃO DE NOVAS INSULINAS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DM NO BRASIL DM é um distúrbio caracterizado por hiperglicemia crônica e mudanças no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Atualmente, o DM é uma das doenças crônicas mais comuns no mundo e com crescimento contínuo, como consequência do desenvolvimento econômico e urbanização, os quais levam a mudanças no estilo de vida, com redução na atividade física e aumento da obesidade. (1) Nesse contexto, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas alternativas, como as insulinas análogas, que auxiliem pacientes acometidos pela doença faz-se de extrema importância no cenário nacional. Ainda, deve-se buscar por alternativas que apresentem eficácia de tratamento semelhante ou melhor do que o tratamento atualmente disponível e com um perfil de segurança mais robusto. Dessa forma, faz-se necessária a priorização dos tratamentos que apresentem os melhores controles de glicose no sangue, reduzindo o risco de hipoglicemia e de episódios de hipoglicemia grave. (2) A Novo Nordisk reconhece o esforço da CONITEC em manter o Sistema Único de Saúde (SUS) com as melhores opções terapêuticas para o tratamento do DM tipo 2 com análise crítica realizada pelo órgão sobre as insulinas basais de ação prolongada no tratamento da patologia. Entretanto, mantendo nosso compromisso de trabalhar alinhados à sustentabilidade do SUS, expomos resumidamente abaixo nossas principais contribuições e contra-argumentos, que objetivam discutir os tópicos apresentados no relatório técnico publicado sobre a inclusão de insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de DM tipo 2 (3). 3II. AVALIAÇÃO CRÍTICA DA COMPARAÇÃO INDIRETA: USO DE TRESIBA® (INSULINA DEGLUDECA) E LEVEMIR® (INSULINA DETEMIR) NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DM TIPO 2 Desenho de estudo de DM – estudos treat-to-target As autoridades regulatórias (como o Food and Drug Administration (FDA), agência de controle de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos) exigem que estudos sobre insulinas sejam delineados como estudos treat-to-target. (4) Conforme consta da orientação do FDA para a indústria – DM: desenvolvimento de medicamentos e agentes terapêuticos biológicos para o tratamento e a prevenção – seção V, B.2: “Os grupos de teste e comparação devem receber tratamento com objetivos terapêuticos similares. Graus similares de controle glicêmico (agente testado não inferior ao agente de referência) devem ser atingidos, de forma que as comparações entre os grupos em termos de frequência e gravidade da hipoglicemia sejam interpretáveis nas avaliações finais de risco-benefício.” Essa abordagem foi implantada para obtenção de níveis similares de controle glicêmico entre os tratamentos e, assim, permitir a melhor interpretação da relação risco-benefício</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

em relação à eficácia terapêutica e aos eventos hipoglicêmicos. (4) Avaliação dos estudos incluídos no relatório de recomendação da CONITECA avaliação crítica realizada pela CONITEC apresentou como evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança das insulinas análogas de ação prolongada (detemir e degludeca) oito estudos de baixo risco de viés. Segundo o relatório, os estudos selecionados apresentam diversas limitações relatadas no Anexo 2. Dentre essas limitações, destacam-se o desenho dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas (estudos abertos), ausência de diferença significativa no desfecho primário de eficácia dos estudos e as diferentes definições de hipoglicemia. (3) Os estudos abertos consistem em estudos em que tanto o investigador como o paciente sabem qual a medicação que está a ser administrada. Isso ocorre quando os medicamentos utilizados no estudo possuem cores, texturas e/ou vias de administração diferentes. No caso do uso de insulinas análogas, como a insulina degludeca e a insulina detemir, a existência de estudos abertos são justificáveis devido às características distintas apresentadas pelos medicamentos. 4 Nesse contexto, torna-se errônea a inclusão do desenho do estudo como uma limitação das metanálises incluídas. De modo semelhante, a ausência de diferença significativa no desfecho primário de eficácia dos estudos (redução da hemoglobina glicada) é um resultado esperado considerando o desenho dos estudos incluídos na revisão. Os principais estudos de avaliação para a avaliação da eficácia e segurança de insulina degludeca são, normalmente, estudos de não-inferioridade. Isso ocorre pois estudos de não-inferioridade são modelos experimentais desenvolvidos com o objetivo de determinar se um novo tratamento ou procedimento não é menos eficaz que outro já estabelecido e considerado como controle, sendo de grande importância no estudo de tratamentos em que o uso de placebo é inviável, como por exemplo, em estudos de tratamento de pacientes com DM. (5) Dessa forma, espera-se que os resultados dos principais desfechos de eficácia do tratamento com insulina degludeca em pacientes com DM, como redução da hemoglobina glicada, em pontos percentuais, seja equivalente ou não inferior ao tratamento padrão estipulado pelo estudo. Ainda, em relação ao questionamento quanto às divergências dos critérios de definição de hipoglicemia entre os estudos de avaliação do tratamento de pacientes acometidos por DM, em uma revisão sistemática com metanálise desenvolvida por Heller et al., 2015 (6), foi evidenciado que independente dos parâmetros numéricos estipulados para a definição de hipoglicemia e hipoglicemia noturna, há uma redução significativas das taxas de episódios de hipoglicemia noturna com o tratamento com insulina degludeca para pacientes DM tipo 1 e 2 em todas as definições propostas. Destaca-se, ainda, a inclusão na análise do estudo desenvolvido por Freemantle et al., 2016 (7). O estudo fez a avaliação indireta do uso de insulina degludeca versus insulina glargina U300. A dose recomendada e comparável do composto com glargina trata-se da versão U100, não apresentando características semelhantes de perfil de farmacocinética e farmacodinâmica que a insulina glargina U300. Portanto, a comparação indireta realizada pelo relatório técnico apresentado entre insulina degludeca versus insulina glargina (U300) em relação a ausência de diferença entre as insulinas quanto à ocorrência de episódios de hipoglicemia não pode ser aceita e está incorreta. De modo semelhante, a comparação realizada pelo mesmo estudo entre insulina detemir e insulina glargina (U300) quanto à ocorrência de hipoglicemia noturna também não pode ser considerada. 5 III. HIPOGLICEMIA EM PACIENTES COM DM Definição de hipoglicemia A hipoglicemia é uma consequência comum e potencialmente evitável do tratamento do diabetes, além de uma grande barreira para controle glicêmico

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2. (8)A mesma é definida pelos valores de glicose plasmática (definição bioquímica), método mais comumente utilizado. Entretanto, outros parâmetros como sintomas (tipo e gravidade) e período de ocorrência (diurna ou noturna) também podem ser considerados. (8) Em relação à definição bioquímica, os dados da literatura apresentam-se de forma inconsistente e por longo período considerou-se o critério para definição de hipoglicemia como a confirmação de níveis de glicose plasmática inferiores a 70 mg/dL. (8,9)Mais recentemente, de acordo com a American Diabetes Association e a Endocrine Society, define-se como hipoglicemia uma concentração de glicose plasmática &lt;54 mg/dL. (10) Episódios de hipoglicemia podem manifestar diferentes tipos de sintomas, como tontura, confusão, fraqueza e perda de consciência. Com a repetição de episódios de hipoglicemia, com alguma frequência, os sintomas desaparecem e as hipoglicemias tornam-se assintomáticas, mais graves por não serem percebidas pelos próprios pacientes e familiares. Episódios assintomáticos recorrentes caracterizam a inconsciência da hipoglicemia, e associam-se a aumento no risco de episódios de hipoglicemia grave. Além disso, o medo do paciente de hipoglicemia é frequente e também pode afetar a adesão ao tratamento e, assim, o controle glicêmico. (11)A hipoglicemia grave consiste em um quadro que necessita de assistência de outra pessoa para tratamento do quadro de hipoglicemia e independe dos níveis bioquímicos de glicose plasmática. Podem ocorrer casos de convulsões ou coma. Mesmo sem confirmação bioquímica, considera-se que a recuperação neurológica obtida com a elevação da glicemia é prova suficiente da imputabilidade deste distúrbio metabólico relativamente ao quadro sintomático. (8–10,12)Adicionalmente, é importante ressaltar que a hipoglicemia noturna, que ocorre durante o sono, requer maior atenção, devido à ausência de reconhecimento dos sintomas pelos pacientes, podendo contribuir para problemas como ansiedade, piora da qualidade de vida e possivelmente déficits neurocognitivos. (13) Nos casos mais graves da doença, ela pode estar associada à ocorrência da síndrome dead-in-bed, que é responsável por aproximadamente 6% de todos os óbitos em pacientes com DM abaixo dos 40 anos. (14)Assim, para o manejo de DM, é importante ressaltar a necessidade de se considerar a escolha por uma insulina que ofereça menor risco de hipoglicemia, sempre que possível, minimizando o risco de hipoglicemia. (15)Prevalência de hipoglicemia em pacientes com DM Estima-se que o número médio de episódios anuais de hipoglicemia sintomática não grave é de 42,89 eventos por paciente-ano, entre os pacientes com DM tipo 1, e de até 16,36 eventos por paciente-ano em pacientes com DM tipo 2. (16,17) Adicionalmente, os casos de hipoglicemia noturna afetam aproximadamente 50% dos adultos e 78% das crianças acometidas pela doença, porém a mesma é comumente assintomática e, portanto, não facilmente detectada. (18)De acordo com o estudo HAT Brasil, em um período prospectivo de quatro semanas, 253 pacientes (91,7%) com DM tipo 1 e 157 pacientes (61,8%) com DM tipo 2 apresentaram pelo menos um episódio hipoglicêmico em 4 semanas de acompanhamento. (11) Em relação à hipoglicemia grave, 25,7% dos pacientes com DM tipo 1 e 13,4% com DM tipo 2 apresentaram pelo menos um episódio, com taxas de incidência estimadas de 9,8 e 6,2 eventos por paciente-anos. Um total de 5,2% dos pacientes com DM tipo 1 (versus 3,3% dos pacientes com DM2) relataram pelo menos um episódio hospitalização, com taxas anuais de 1,6 (versus 0,4) eventos por paciente-anos. Pacientes com DM tipo 1 também relataram maior frequência de eventos noturnos (54,9% versus 27,4%) e maiores taxas de incidência desses episódios de hipoglicemia (23,6 versus 6,1 eventos por paciente-</p>	

anos), quando comparados a pacientes com DM tipo 2. Eventos de hipoglicemia assintomática foram relatados em 20,6% (n=66) dos pacientes com DM tipo 1 e 10,6% (n=31) dos pacientes com DM tipo 2.

(11) Desfechos clínicos associados à hipoglicemia Atualmente, os desfechos clínicos de eficácia e segurança associados à hipoglicemia nos estudos clínicos podem ser subdivididos em primários e secundários. Como desfecho primário, destaca-se a avaliação do número de episódios hipoglicêmicos sintomáticos confirmados que são emergentes devido ao tratamento. (19) Para os desfechos secundários, pode-se citar a avaliação do número de episódios de hipoglicemia noturna sintomática confirmada e a proporção de pacientes com um ou mais episódios de hipoglicemia. (19) Além disso, vale ressaltar que a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde do paciente acometido por DM faz-se de extrema importância para a definição da melhora clínica da doença associada ao uso de medicamentos específicos. Correlação da hipoglicemia com mortalidade A hipoglicemia é um evento adverso (EA) comum que está associado ao tratamento de redução de glicose no DM. Essa condição é uma causa de morbidade significativa entre os pacientes com DM, além de estar associada a um maior risco de morte. (20) Um estudo desenvolvido por McCoy et al., 2012 (12), demonstrou que pacientes que reportaram hipoglicemia grave estão associados a um risco 3,4 vezes maior de morte em cinco anos, quando comparados aos pacientes que não reportaram ou apresentaram sintomas de hipoglicemia leves/moderados. Dessa forma, desfechos reportados pelos pacientes podem ser considerados importantes indicadores de prognóstico da doença. Impacto da hipoglicemia Sabe-se que a hipoglicemia apresenta um impacto importante na qualidade de vida relacionada à saúde, afetando a função física, mental e social dos pacientes com DM: todos os aspectos da vida podem ser afetados, incluindo o emprego e atividades de lazer. (21–24) Estudos demonstraram que o aumento da gravidade e a frequência dos episódios de hipoglicemia estão diretamente relacionados ao aumento do impacto negativo sobre as avaliações de qualidade de vida. (25,26) O impacto específico causado pela hipoglicemia noturna também tem sido investigado. Um estudo feito nos Estados Unidos e países europeus apontou que os episódios de hipoglicemia noturna afetaram significativamente o sono e o rendimento funcional dos pacientes no dia seguinte. (23) Em um estudo desenvolvido por Home et al., 2011 (27), com objetivo de avaliar a qualidade de vida de pacientes com DM tratados com insulina degludeca versus insulina glargina U100, o uso de degludeca produziu uma melhora significativa na pontuação do componente mental de 3,01 (IC 95%: 0,32 a 5,70) versus glargina U100 no questionário SF-36 após 16 semanas, sugerindo uma diferença clinicamente significativa entre os tratamentos. Essa melhora foi predominantemente atribuída a uma diferença significativa no domínio do funcionamento social [8,04 (IC 95%: 1,89 a 14,18)]. Segundo Lecumberri et al., 2017 (28), que avaliou a eficácia de insulina degludeca na melhora da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DM tipo 1, observou-se melhora nos escores do questionário EQ-5D usando a escala visual analógica de 70,5 [16,5] a 73,6 [14,5] em uma escala de 0 a 100; p=0,044) em pacientes que mudaram de insulina basal (detemir ou glargina U100) para insulina degludeca. Adicionalmente, de acordo com o estudo HAT, para o Brasil (11), o escore médio do medo de hipoglicemia foi de 5,9 ± 3,1 em pacientes com DM tipo 1 e 5,4 ± 3,9 em pacientes com DM tipo 2. As ações mais comuns após um evento hipoglicêmico foram: aumentar a ingestão de caloria (60,3%) e monitorização da glicemia (58,0%), e reduzir ou pular as doses de insulina (30,8%). Uma proporção maior de pacientes com DM tipo 1 que apresentaram hipoglicemia grave

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>(em comparação a pacientes com DM tipo 2) consultaram médico/enfermeiro (60,2% versus 48,3%), aumentaram a ingestão de calorias (74,4% versus 63,3%), evitaram atividade física (37,3% versus 27,3%), reduziram as doses de insulina (91,6% versus 44,1%) e aumentaram o número checagem da glicemia (76,5% versus 50,8%). Em relação a pular as injeções de insulina, resultados semelhantes foram observados entre pacientes com DM tipo 1 e pacientes com DM tipo 2. Sabe-se, ainda, que a hipoglicemia não somente se associa a um considerável custo para o indivíduo sobre seu bem-estar, mas também representa um impacto econômico substancial para os sistemas de saúde e para a sociedade, tanto pelos seus custos diretos quanto pelos custos relacionados ao absenteísmo e perda de produtividade. (29,30) Os principais custos diretos associados à hipoglicemia são visita de especialistas, cuidados de emergência, frequência de aferição da glicose plasmática, hospitalização e custos relacionados à utilização de ambulância. Em relação aos custos indiretos, destacam-se acidentes, redução da capacidade trabalho, podendo levar a incapacidade de trabalho e grandes períodos de absenteísmo. No Reino Unido, os episódios de hipoglicemia estão associados com 5 acidentes automobilísticos fatais por ano e 45 acidentes sérios por mês. (31–33) Segundo o estudo HAT Brasil, os episódios de hipoglicemia representam um custo anual para a sociedade brasileira de R\$709 por pacientes com DM tipo 1 (variação: 0 a 12.364; custo direto: R\$640; custos indiretos: R\$69) e de R\$396 por pacientes com DM tipo 2 (variação: 0 a 10.431; custo direto: R\$390; custos indiretos: R\$6). (11) Nesse contexto, fica clara a alta prevalência de hipoglicemia, um verdadeiro problema em saúde pública. A utilização de tratamentos mais seguros na obtenção de um melhor controle glicêmico em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, diminuindo a ocorrência de episódios de hipoglicemia, faz-se necessário para a redução dos custos diretos e indiretos associados à patologia. 9IV. DESCRIÇÃO DOS MEDICAMENTOS: TRESIBA® (INSULINA DEGLUDECA) E LEVEMIR® (INSULINA DETEMIR) NO TRATAMENTO DE DM TIPO 2</p> <p>Tresiba® (insulina degludeca) é uma insulina basal com duração de ação ultralonga e um mecanismo de protração inovador, o que resulta em um perfil de ação estável ao longo de todo o dia e previsível. (34) Tresiba® (insulina degludeca) foi desenvolvido para cobrir as necessidades basais de insulina e, assim, melhorar o controle glicêmico em pacientes DM desde os estágios iniciais até os mais avançados da doença. (31,34) O medicamento pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com antidiabéticos orais e insulinas rápidas. Além disso, Tresiba® (insulina degludeca) apresenta administração subcutânea, uma vez ao dia (a qualquer momento do dia, preferencialmente no mesmo horário todos os dias), embora o medicamento permita a possibilidade de alterar o momento da injeção de um dia para o outro para acomodar as necessidades individuais dos pacientes. (31,34) No Brasil, Tresiba® (insulina degludeca) é disponibilizado, de acordo com registro na Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA), em sistemas de aplicação com canetas preenchidas (FlexTouch®) em 3 ml de solução injetável na dose de 100 U/ml. (31) Como dito anteriormente, vale ressaltar que os estudos para a avaliação da eficácia e segurança de Tresiba® (insulina degludeca) são, normalmente, estudos de não-inferioridade de HbA1c, como definidos mundialmente sob orientação do FDA. Isso ocorre pois estudos de não-inferioridade são modelos experimentais desenvolvidos com o objetivo de determinar se um novo tratamento ou procedimento é tão eficaz quanto outro já estabelecido e considerado como controle, sendo de grande importância no estudo de tratamentos em que o uso de placebo é inviável, como por exemplo, em estudos de tratamento de pacientes com DM em que são</p>	

feitas comparações entre insulinas. (5) Dessa forma, espera-se que os resultados dos principais desfechos de eficácia do tratamento com Tresiba® (insulina degludeca) em pacientes com DM, como redução da hemoglobina glicada, em pontos percentuais, seja equivalente ou não inferior ao tratamento padrão estipulado pelo estudo. Entretanto, observa-se de forma consistente a superioridade de Tresiba® (insulina degludeca) em redução de hipoglicemias, conforme descrito abaixo.10Ainda, há divergências quanto aos critérios de definição de hipoglicemia entre os estudos de avaliação do tratamento de pacientes acometidos por DM. Dessa forma, em uma revisão sistemática com metanálise desenvolvida por Heller et al., 2015 (6), foi evidenciado que independente dos parâmetros numéricos estipulados para a definição de hipoglicemia e hipoglicemia noturna, há uma redução significativas das taxas de episódios de hipoglicemia noturna com o tratamento com Tresiba® (insulina degludeca) para pacientes DM tipo 1 e 2 em todas as definições propostas.Abaixo estão descritos os principais estudos em DM tipo 2 que avaliaram eficácia e segurança do uso de Tresiba® (insulina degludeca) e confirmam o benefício consistente de redução de hipoglicemias nesta população.Estudo SWITCH 2O estudo SWITCH 2 consiste em um estudo de fase IIIb, randomizado, cross-over, controlado, duplo-cego, multicêntrico com objetivo de avaliar a superioridade em redução de hipoglicemia da insulina degludeca versus insulina glargina U100 em indivíduos com DM tipo 2 com alto risco de hipoglicemia, além de confirmar os resultados obtidos nos estudos pivotais do programa clínico BEGIN. (35)Em um desenho de estudo cross-over, há a comparação de dois ou mais tratamentos ou intervenções nos quais os pacientes, após determinado curso de um tratamento, são ligados a outro. Este tipo de estudo permite comparar os resultados em conjunto, ou seja, todos os que foram submetidos a um tratamento versus todos os que receberam outro tratamento, tornando o desenho um desenho robusto.Foram incluídos pacientes com &#8805;18 anos com DM tipo 2 em tratamento com qualquer insulina basal, em associação com antidiabéticos orais. Os estudos foram compostos de uma visita de screening (visita 1) e uma visita de randomização (visita 2), seguidas de dois períodos de tratamento (período 1 e 2) em um desenho cross-over. Cada tratamento consistiu em um período de titulação e um período de manutenção de 16 semanas cada.De modo geral, insulina degludeca foi associada à uma taxa significativamente menor de hipoglicemia global, noturna e grave, quando comparada à insulina glargina U100. A taxa de hipoglicemia sintomática global confirmada foi 30% menor no período de manutenção (razão de taxa: 0,70; p<0,0001). Adicionalmente, a taxa de hipoglicemia noturna sintomática confirma foi 42% menor no período de manutenção (razão de taxa: 0,58; p<0,0001) e 25% menor, quando se considera o período completo de tratamento (razão de taxa: 0,75; p=0,007). Observou-se11ainda tendência de 46% de redução de hipoglicemia grave no grupo tratado com insulina degludeca em comparação à insulina glargina U100, não atingindo significância estatística no período de manutenção do estudo devido ao baixo número de episódios ocorridos.Com isso, concluiu-se que entre pacientes com DM tipo 2 com alto risco para hipoglicemia, 32 semanas de tratamento com insulina degludeca versus insulina glargina U100 resultou numa taxa reduzida de episódios hipoglicêmicos sintomáticos globais e noturnos.Estudo DEVOTEO estudo DEVOTE foi um estudo de fase IIIb, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com comparadores ativos realizado em 438 locais em 20 países. O estudo teve como objetivo a avaliação da segurança cardiovascular do uso de insulina degludeca versus insulina glargina U100 em pacientes com DM tipo 2 em alto risco de ocorrência de eventos cardiovasculares e

confirmou a segurança cardiovascular da insulina degludeca. (36)Insulina degludeca foi superior à insulina glargina U100 quanto ao risco de ocorrência de hipoglicemia grave, com uma menor taxa de hipoglicemia grave e hipoglicemia noturna grave (reduções de 40% e 53%, respectivamente; para ambas as comparações:  $p < 0,001$ ). A taxa de hipoglicemia grave foi de 3,70 eventos/100 paciente-antes com o uso de insulina degludeca versus 6,25 eventos/100 paciente-anos com insulina glargina U100 (razão de taxa: 0,60 [IC 95%: 0,48 s 0,76]/  $p < 0,001$  para superioridade). Hipoglicemia grave ocorreu em 4,9% dos pacientes tratados com insulina degludeca e em 6,6% dos pacientes do grupo insulina glargina (odds ratio: 0,73 [IC 95%: 0,60 a 0,89];  $p < 0,001$  para superioridade). Por fim, foi relatada uma taxa de hipoglicemia noturna grave significativamente menor com o uso de insulina degludeca versus insulina glargina (0,65 versus 1,40 eventos/100 paciente-anos, respectivamente; razão de taxa: 0,47 [IC 95%: 0,31 a 0,73];  $p > 0,001$ ). Estudo EU-TREATEU-TREAT é o maior estudo em pacientes com DM tipo 1 ou DM tipo 2 avaliando o efeito da mudança para o insulina degludeca em condições de cuidados de rotina. Ele consiste em um estudo multicêntrico, retrospectivo, não intervencionista que incluiu 2.250 pacientes &#8805;18 anos que mudaram o tratamento para insulina degludeca a partir de qualquer outro tipo de insulina basal em pelo menos 6 meses antes da coleta dos dados. (37)De acordo com o estudo, hipoglicemia foi definida como: global, para caso de qualquer incidência de hipoglicemia; grave, para episódios que necessitaram de ajuda especializada;12global não grave, para qualquer episódio hipoglicêmico não grave; e noturna não grave, para episódios não graves onde as palavras “noturno” e “noite” estivessem presente nos prontuários dos pacientes.Com isso, em seis meses, para pacientes com DM tipo 1, a mudança de tratamento resultou em taxas de hipoglicemia significativamente menores, com 21%, 19%, 46% e 85% de redução para os grupos global, global não grave, noturna não grave e grave, respectivamente, quando comparados os valores pós-mudança versus pré-mudança. Para pacientes com DM tipo 2, a comparação entre pós-mudança e pré-mudança de tratamento apresentou uma redução significativa nas taxas de hipoglicemia, com reduções de 61%, 60%, 90% e 92%, respectivamente, nos grupos global, global não grave, noturna não grave e grave. Além disso, a proporção de pacientes que relataram apresentar &#8805; 1 evento hipoglicêmico global, noturno não grave ou grave reduziu significativamente após a mudança de tratamento em pacientes com DM tipo 1 e 2.Conclui-se, dessa forma, que a insulina degludeca proporciona melhoras significativas no controle glicêmico, com menor risco de hipoglicemia global, noturna e grave tanto em ensaios clínicos randomizados quanto em estudos de vida real, que refletem mais a prática clínica e reafirmam a consistência dos resultados.Estudo BEGIN Once LongEstudo pivotal, não inferioridade, com um ano de duração (prolongado em fase de extensão por mais 1 ano), de grupos paralelos, randomizado, aberto, treat-to-target, em pacientes adultos com DM tipo 2, desenvolvido por Zinman et al., 2012 (38), teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança do uso de insulina degludeca versus insulina glargina U100 em pacientes virgens de insulina.A redução de hemoglobina glicada em pacientes tratados com ambas as insulinas foi similar (não inferior), com redução de 1,06% para pacientes tratados com degludeca e 1,19% para pacientes tratados com glargina U100. A diferença estimada entre tratamentos foi de 0,09%.As taxas globais de hipoglicemia confirmada foram similares entre os grupos, com degludeca e glargina U100 apresentando valores de 1,52 versus 1,85 episódios por paciente-ano de exposição. Observou-se adicionalmente redução de hipoglicemia noturna confirmada, ocorrendo com menor frequência em

pacientes tratados com degludeca (0,25 versus 0,39 episódios por paciente-ano de exposição nos pacientes do grupo glargina U100). No estudo de follow-up com acompanhamento de 2 anos (39), os resultados foram semelhantes aos 13 previamente descritos, confirmando sustentabilidade no controle glicêmico com menos hipoglicemia. Dessa forma, concluiu-se que o uso de degludeca promove melhora do controle glicêmico com menores taxas de hipoglicemia noturna (43% menor risco de hipoglicemia a favor da insulina degludeca). Estudo BEGIN® Basal-Bolus Type 2O estudo BEGIN® Basal-Bolus Type 2 teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança de insulina degludeca e insulina glargina U100 em pacientes com uso prévio de insulina. (40) Nesse estudo aberto, de fase III, treat-to-target e de não inferioridade, 123 locais (hospitais e centros médicos) em 12 países recrutaram pacientes adultos a partir de 18 anos com DM tipo 2 para a inclusão no estudo. O desfecho primário avaliado foi a não inferioridade entre os tratamentos, avaliada pela redução da hemoglobina glicada. Em um ano, a hemoglobina glicada foi reduzida em 1,1 pontos percentuais e 1,2 pontos percentuais com insulina degludeca e insulina glargina, respectivamente. A diferença entre tratamentos foi de 0,08 pontos percentuais, confirmando a não inferioridade. As taxas de hipoglicemia global confirmada foram significativamente menores para insulina degludeca versus insulina glargina U100 (11,1 versus 13,6 episódios por paciente-ano de exposição; razão de taxa estimada de 0,82; IC 95%: 0,69 a 0,99; p=0,0359), assim como as taxas de hipoglicemia noturna (1,4 versus 1,8 episódios por paciente-ano de exposição; 0,75; IC 95%: 0,58 a 0,99; p=0,0399). Reduções de 24 e 31% nas taxas de hipoglicemia global e noturna, respectivamente, foram confirmadas no grupo tratado com insulina degludeca após extensão até 72 semanas de tratamento. Metanálises Ratner 2013 Uma metanálise desenvolvida por Ratner et al., 2013 (41), teve como objetivo demonstrar a superioridade da insulina degludeca em relação à insulina glargina em termos de menor ocorrência de episódios de hipoglicemia em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2. Dados agrupados em nível de pacientes para hipoglicemia auto reportada de todos os sete (cinco em DM tipo 2 e dois em DM tipo 1) randomizados, controlados, fase IIIa, foram analisados. 14 Entre os pacientes com DM tipo 2 naives de tratamento com insulina, taxas significativamente mais baixas de episódios de hipoglicemia globais confirmados, noturnos confirmados e hipoglicemia grave foram reportadas com insulina degludeca versus insulina glargina (razão de taxa estimada: 0,83 [IC 95%: 0,70 a 0,98]; razão de taxa: 0,64 [IC 95%: 0,48 a 0,86] e razão de taxa: 0,14 [IC 95%: 0,03 a 0,70, respectivamente]. Na população geral com DM tipo 2, taxas significativamente mais baixas de episódios globais confirmados e noturnos confirmados foram relatados com insulina degludeca versus insulina glargina (razão de taxa: 0,83 [IC 95%: 0,74; 0,94] e razão de taxa: 0,68 [IC 95%: 0,57 a 0,82], respectivamente). Na população com DM tipo 1, a taxa de episódios noturnos confirmados foi significativamente menor com insulina degludeca versus insulina glargina durante tratamento de manutenção (razão de taxa: 0,75 [IC 95%: 0,60 a 0,94]. A redução na hipoglicemia com insulina degludeca versus insulina glargina foi mais pronunciada durante a manutenção do tratamento em todas as populações. Vora 2014 Vora et al., 2014 (42), desenvolveram uma metanálise com objetivo de obter as diferenças entre os tipos de insulina em pacientes com DM tipo 1 (pacientes previamente tratados) e tipo 2 (pacientes naives e pacientes previamente tratados). As razões de taxas estimadas para insulina degludeca versus insulina glargina foram de 0,83 para o grupo DM tipo 1, 0,64 para o grupo DM tipo 2 naives de tratamento e 0,75 para o grupo DM tipo 2 previamente tratado (p<0,05 para todas as comparações). Heller

2015Heller et al., 2015 (6), desenvolveram uma metanálise com objetivo de obter as diferenças entre os tipos de insulina em pacientes com DM tipo 1 (pacientes previamente tratados) e tipo 2 (pacientes naïve e pacientes previamente tratados). Nos diabéticos tipo 2, os participantes que nunca receberam insulina, o risco de hipoglicemia foi significativamente inferior com insulina degludeca versus insulina glargina para todas as hipoglicemias e períodos de teste. O risco também foi menor para a escala de tempo entre 21,59–05,59, mas não para o período entre 00-01 a 07.59. Para pacientes com DM tipo 2 previamente tratados, as taxas de hipoglicemia noturna foram menores com a insulina degludeca versus insulina glargina em todas as definições, prazos e períodos de teste, com uma exceção. Para indivíduos com DM tipo 1, o risco de hipoglicemia noturna foi significativamente menor com o uso de insulina degludeca durante o período de manutenção.<sup>15</sup>Russel 2015Uma metanálise foi desenvolvida com objetivo de comparar o efeito da insulina degludeca na glicose plasmática de jejum e na hipoglicemia noturna confirmada em comparação com insulina glargina. Foram considerados pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2. Em todos os estudos incluídos na metanálise, a média da glicose plasmática de jejum do final do estudo foi menor para os pacientes com insulina degludeca, quando comparada à insulina glargina, alcançando significância estatística em três estudos. Do modo similar, a insulina degludeca foi associada a uma taxa mais baixa de hipoglicemia confirmada, alcançando significância estatística em três estudos, independentemente do tipo de DM e/o terapia. De forma consistente, insulina degludeca proporciona menor risco de hipoglicemia tanto na população de DM tipo 1 quanto na população de DM tipo 2.

Levemir® (insulina detemir)Levemir® (insulina detemir) é um antidiabético análogo de insulina basal, solúvel e de ação longa, que tem como função suprimir a produção de glicose entre as refeições e à noite. Essa insulina apresenta ação rápida (1 a 2 horas) e tempo de ação longa (18 horas). (43) Adicionalmente, de forma contrária ao relatório técnico publicado pela CONITEC (3), a bula de Levemir® (insulina detemir) recomenda a utilização do medicamento em qualquer hora do dia, sempre no mesmo horário, não sendo obrigatório o uso noturno do mesmo. (43,44)O perfil de tempo de ação de Levemir® (insulina detemir) é significativamente menos variável que o da insulina NPH e insulina glargina. Sua forma de apresentação é em solução injetável, 100 U/mL A dosagem de insulina deve ser ajustada individualmente de acordo com a necessidade do paciente. (43,44)A ação prolongada de Levemir® (insulina detemir) é mediada pela forte auto-associação das moléculas de insulina detemir no local da injeção e ligação de albumina pela cadeia lateral de ácido graxo. Levemir® (insulina detemir) é mais vagarosamente distribuído para tecidos periféricos alvos, comparado com insulina NPH. Esses mecanismos combinados de protração fornecem um perfil de ação e absorção mais reprodutível de Levemir® (insulina detemir), comparado com insulina NPH. (44)16A duração de ação é de até 24 horas dependendo da dose, proporcionando a possibilidade de administração de uma ou duas vezes ao dia. Se for administrada duas vezes ao dia, o estado de equilíbrio ocorrerá após 2-3 administrações de dose. Para doses no intervalo de 0,2 - 0,4 U/kg, Levemir® (insulina detemir) exerce mais de 50% de seu efeito máximo a partir de 3-4 horas e até aproximadamente 14 horas após a administração da dose. (44)Evidências clínicas de eficácia e segurança da insulina Levemir® (insulina detemir)Segundo o estudo multinacional, randomizado, desenvolvido por Meneghini et al., 2014 (45), com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com insulina detemir versus insulina glargina em pacientes com DM tipo 2, casos de hipoglicemia foram com uma menor

frequência em pacientes tratados com insulina detemir, quando comparados aos pacientes tratados com insulina glargina, com razão de taxa de 0,73 (IC 95%: 0,54 a 0,98).Adicionalmente, em um estudo multinacional, simetricamente randomizado, conduzido por Raslova et al., 2004 (46), com objetivo de comparar a eficácia e a segurança do uso de insulina detemir versus insulina NPH em pacientes com DM tipo 2, observou-se que o risco de hipoglicemia noturna foi 38% menor no grupo tratado com insulina detemir, quando comparado ao grupo tratado com insulina NPH, porém não foi encontrada significância estatística ( $p=0,14$ ).17V. INDICAÇÃO DE BULA, DIFERENÇAS ESTRUTURAIS E PRINCIPAIS BENEFÍCIOS ASSOCIADOS AO USO DE TRESIBA® (INSULINA DEGLUDECA) E LEVEMIR® (INSULINA DETEMIR) NO TRATAMENTO DE DM TIPO 2A evolução da insulino terapia acontece desde a descoberta da insulina e até os dias de hoje (43). Atualmente, a insulina NPH consiste na opção terapêutica mais comumente utilizada e com fornecimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes com DM. Outros tratamentos medicamentosos alternativos, como glibenclamida, metformina e gliclazida, também são oferecidos para o tratamento do diabetes tipo 2. (43) Entretanto, a insulina NPH apresenta algumas limitações, como a necessidade de um regime de múltiplas doses diárias, além da ocorrência de respostas glicêmicas relativamente imprevisíveis, dada a considerável variabilidade inter e intraindivíduo no seu perfil de ação. (33)Sabe-se que os novos análogos de insulina, como a glargina U100 e a detemir, disponíveis desde o início dos anos 2000, apresentam uma maior duração de ação e uma menor variabilidade entre os pacientes (32), corroborando com estudos publicados que demonstraram que o uso de análogos de longa duração resulta em menor risco de hipoglicemia, principalmente os casos noturnos da patologia (32), e as orientações da diretriz da American Diabetes Association, que recomenda que, para a maioria dos pacientes com DM tipo 1, a insulina utilizada deve ser um análogo. (47)Atualmente, Tresiba® (insulina degludeca) é recomendado para o tratamento do DM em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano. Em pacientes com DM tipo 2, Tresiba® (insulina degludeca) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com antidiabéticos orais, ou agonistas do receptor de GLP-1 e insulina bolus. Em pacientes com DM tipo 1, Tresiba® (insulina degludeca) sempre deve ser administrado em combinação com insulina rápida ou ultrarrápida. (31)De maneira similar, o uso de Levemir® (insulina detemir) segue o mesmo padrão de indicação terapêutica previamente descrito, podendo ser utilizado isoladamente como insulina basal ou em combinação com insulina bolus, além do seu uso em combinação com antidiabéticos orais e/ou com agonistas do receptor de GLP-1 para o tratamento do DM tipo 2 em adultos. (44)Considerando as populações especiais, a insulina Levemir® (insulina detemir) é a única com grau de recomendação A para o tratamento de pacientes gestantes. Enquanto isso, o uso de Tresiba® (insulina degludeca) em gestantes não está indicado e tanto glargina U100 como Tresiba®18(insulina degludeca) são consideradas categoria C na gestação. Em contrapartida, a insulina NPH apresenta grau de recomendação B para essa mesma população.As insulinas análogas de ação prolongada são resultantes de mudanças estruturais na molécula de insulina humana, obtida a partir da tecnologia do DNA-recombinante, com o objetivo de prolongar a duração do efeito e diminuir a variação intra-individual. No mercado brasileiro existem quatro modalidades de apresentações comerciais de insulina: insulinas humanas isoladas; insulinas humanas em pré-mistura; análogos de insulina humana isolados e análogos bifásicos ou pré-mistura de insulina análoga. (48)Conforme evidenciado pelo relatório técnico de recomendação (49), desenvolvido pela

CONITEC, as insulinas análogas humanas isoladas são resultados de alterações realizadas na molécula de insulina humana por meio de uma adição na molécula original, apresentando estruturas químicas distintas uma das outras (Figura 1). (50) Vale ressaltar que devido a alterações estruturais nas moléculas de insulina, os análogos de insulina basal apresentam diferentes perfis de ação (perfil farmacocinético e farmacodinâmico) (Figura 2). (50) A insulina degludeca, por exemplo, apresenta menor variabilidade na sua ação inter e intra-indivíduo quando comparada às insulinas glargina U100 (35) e glargina U300 (7). Além disso, as insulinas análogas diferem no risco de hipoglicemia, nas indicações para populações especiais (gestantes e crianças) e nas posologias, de tal forma que as insulinas análogas basais são diferentes entre si e não devem ser intercambiáveis. Nos pacientes com DM tipo 2 que administram uma vez por dia insulina basal, basal-bolus, pré-misturada ou misturada pelo paciente, a alteração de insulina basal para insulina degludeca pode ser efetuada unidade a unidade com base na dose de insulina basal anterior, seguindo-se os ajustes da posologia a nível individual. Deve ser considerada uma redução de 20% na dose com base na dose de insulina basal anterior, seguida de ajustes individuais na dose. (51)

3ª - Não

4ª - Sim, VI. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: VARIAÇÕES DE IMPOSTOS No que tange a preço, a comparação direta de insulina humana NPH, Levemir® (insulina detemir) e Tresiba® (insulina degludeca) possui algumas restrições, pois existe diferença na base de impostos. Enquanto a insulina humana NPH é isenta de ICMS e PIS/COFINS, a insulina detemir possui em sua base 17% de ICMS e a insulina degludeca possui 17% de ICMS e mais 12% de PIS/COFINS. Importante ressaltar que a empresa Novo Nordisk já realizou pedido de crédito presumido e inclusão na lista positiva para o produto Tresiba® (insulina degludeca) se tornar isento de PIS/COFINS. Portanto, considerando todos os produtos na mesma base de impostos, ou seja, sem ICMS para Levemir® (insulina detemir) e sem ICMS e PIS/COFINS para Tresiba® (insulina degludeca), que é o preço base comparável aos valores utilizados para insulina humana NPH, o impacto orçamentário com Tresiba® (insulina degludeca) pode ser reduzido em quase 30% do que foi estimado pela Conitec, e, no caso de Levemir® (insulina detemir) chegar numa redução de 17%, isto sem considerar possíveis negociações diretas com a Novo Nordisk.

5ª - Sim, VII. CONSIDERAÇÕES FINAIS Como condição crônica, o DM tipo 2 exige do paciente o seguimento de um regime terapêutico e a sua coparticipação em cerca de 90% dos cuidados diários para a obtenção de um melhor controle metabólico. (52) Um bom controle glicêmico através de terapia intensiva com insulina pode reduzir a incidência ou a progressão de complicações diabéticas de longo prazo e de curto prazo. (53) Como dito anteriormente, nesse contexto, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas alternativas, como as insulinas análogas, que auxiliem pacientes acometidos pela doença faz-se de extrema importância no cenário nacional. Ainda, deve-se buscar por alternativas que apresentem eficácia de tratamento semelhante ou melhor do que o tratamento atualmente disponível e com um perfil de segurança mais robusto, sendo recomendada a priorização dos tratamentos que apresentem os melhores controles de glicose no sangue, reduzindo o risco de hipoglicemia, principalmente noturna e grave. (2) Com base nos dados colocados nesse relatório referentes a prevalência e impacto da hipoglicemia; eficácia, perfil de segurança superiores no

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		tratamento com Tresiba® (insulina degludeca) e Levemir® (insulina detemir) e melhora da qualidade de vida dos pacientes, a Novo Nordisk é favorável a incorporação das insulinas análogas basais para que os portadores de DM tipo 2 tenham um melhor tratamento e conseqüentemente um melhor controle do diabetes.Simone Warmbrand Tcherniakovsky Gabriel Zaiden Zara FagundesDiretora de Acesso Gerente de Grupo Médico	
17/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
17/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Em casos mais graves ou mais difícil de controlar elas são muito melhores 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
17/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas análogas de ação prolongada representam um enorme avanço no tratamento do DM1 devido à sua estabilidade de efeito, cinética de ação e resultados publicados de desfecho composto compreendendo eficácia no atingimento de metas glicêmicas E redução da incidência de hipoglicemias graves para cada faixa de meta glicêmica. As insulinas não análogas não desempenham bem nesse desfecho composto. 2ª - Sim, análise dos desfechos compostos 3ª - Sim, Há resultados publicados mostrando custo-benefício se se levar em conta o custo associado à hipoglicemia grave, com atendimento de urgência, internações, sequelas neurológicas 4ª - Sim, vide ítem 12 5ª - Não	<a href="#">Clique aqui</a>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, Atualmente, a utilização da estratégia de controle da doença baseada apenas nos níveis de HbA1c têm sido debatida e de acordo com SBD deve-se ser cauteloso na interpretação de um resultado de teste de HbA1c pois, por se tratar de um parâmetro com tendência central, o valor obtido de um teste de HbA1c tanto pode significar um controle glicêmico efetivamente normalizado, com os valores glicêmicos variando pouco ao redor de uma média, como pode resultar de amplas variações dos valores glicêmicos, com alternância de episódio de hipo e hiperglicemias. Por esta razão, defende-se que um bom controle glicêmico não se sustenta quando a tríplice intervenção de monitorização adequada, educação continuada e intervenção farmacológica efetiva não for implementada com sucesso. Além disso, fatores como avaliação de variabilidade glicêmica, redução de hipoglicemia e de complicações devem ser considerados nesta estratégia.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Considerando a insulina humana NPH como cenário de referência para difusão das tecnologias na população de acordo com o não fornecimento de insulinas análogas de ação prolongada de forma central, a variação do impacto orçamentário incremental de incorporação de análogos para pacientes com DM1 instáveis ou de difícil controle poderia ser da ordem de R\$ 316 a 388 milhões de reais.</p> <p>5ª - Sim, É visto que o melhor gerenciamento da doença pode levar a redução de seus custos. Considerando o impacto dos eventos dentro da avaliação de Impacto Orçamentário, com a incorporação dos análogos de insulina de longa duração, teremos um impacto menor (perspectiva da sociedade), do que o calculado no relatório. O melhor gerenciamento da doença, assim como uma melhor aderência ao tratamento (eventos hipoglicêmicos podem comprometer a aderência ao tratamento com as insulinas), podem levar a diminuição de custo, que contribuirá para garantir a sustentabilidade do SUS.</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, Atualmente a utilização da estratégia de controle da doença baseada apenas nos níveis de HbA1c têm sido debatida e de acordo com SBD, deve-se ser cauteloso na interpretação de um resultado de teste de HbA1c pois, por se tratar de um parâmetro com tendência central, o valor obtido de um teste de HbA1c tanto pode significar um controle glicêmico efetivamente normalizado, com os valores glicêmicos variando pouco ao redor de uma média, como pode resultar de amplas variações dos valores glicêmicos, com alternância de episódio de hipo e hiperglicemias. Por esta razão, defende-se que um bom controle glicêmico não se sustenta quando a tríplice intervenção de monitorização adequada, educação continuada e intervenção farmacológica efetiva não for implementada com sucesso. Além disso fatores como avaliação de variabilidade glicêmica, redução de hipoglicemia e de complicações devem ser considerados nesta estratégia.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Considerando o modelo da experiência do estado do Paraná com extrapolação para a população brasileira com DM2, e a insulina humana NPH como cenário de referência para difusão das tecnologias na população de acordo com o não fornecimento de insulinas análogas de ação prolongada de forma central, a variação do impacto orçamentário incremental de incorporação de análogos para pacientes com DM2 poderia ser da ordem de R\$ 1,2 bilhões de reais.</p> <p>5ª - Sim, É visto que o melhor gerenciamento da doença pode levar a redução de seus custos. Considerando o impacto dos eventos dentro da avaliação de Impacto Orçamentário, com a incorporação dos análogos de insulina de longa duração, teremos um impacto menor (perspectiva da sociedade), do que o calculado no relatório. O melhor gerenciamento da doença, assim como uma melhor aderência ao tratamento (eventos hipoglicêmicos podem comprometer a aderência ao tratamento com as insulinas), podem levar a diminuição de custo, que contribuirá para garantir a sustentabilidade do SUS.</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>