

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
04/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Atualmente eu faço uso da nph e estou com 68 anos sou tipo 2 e com duas complicações e outras conseqüências.A insulinas humana vai perdendo seu efeito ao longo dos anos de uso e temos constantemente sintomas de hipoglicemias.Para que tenhamos um tratamento adequado precisamos sim das novas tecnologias somente assim poderemos ter uma melhor qualidade de vida. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Sim, Toda esta parte acima dos ultimos itens a parte financeiras onde abranger quase tudo é evidente se caso de uma aprovação o Governo tem que fazer cumprir através de protocolos metas por partes do usuarios.Caso contrario não teremos certeza absoluta para que tenhamo as evidencias concretizadas.FiscalizÇõ deve ser exigida não somente através dos relatorios dos gestores mais também pelos seus respectivos conselhos de saúde e com a participação das entidades sociais.	
04/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As Insulinas devem SIM ser incorporadas, todos sabem das evidências de que essas insulinas são melhores para o tratamento rotineiro dos pacientes. O SUS tem o dever de fornecer o melhor para que todo o cidadão tenha oportunidades iguais em sua qualidade de vida e seu prognóstico médico. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A insulina NPH apresenta variabilidade importante intraindividual (na mesma pessoa ela age de maneira diferente em diferentes aplicações). Para o tratamento do diabetes tipo 1 uma insulina basal plana, estável ajuda muito na redução da variabilidade glicêmica e risco de hipoglicemia</p> <p>2ª - Sim, Muitos estudos já comprovam a superioridade dos análogos de ação prolongada em relação ao uso da insulina NPH. Não apenas estudos da indústria farmacêutica mas muitos dentro das universidades e Avaliação de vida real</p> <p>3ª - Sim, Os pacientes com diabetes tipo 1 são em grande maioria crianças e adolescentes. Muitos estudos como o EDIC já comprovaram que o controle adequado reduz risco de complicações. Muito mais caro pacientes com as complicações do que um tratamento adequado.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Os pacientes diabéticos merecem um tratamento adequado. Eles têm real risco de morte. Precisam ter um tratamento adequado desde o início para evitar as complicações. Chega de processos judiciais que só trazem mais estresse a uma doença que já não é fácil. Que os pacientes possam ter um tratamento adequado.</p>	
04/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
04/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Análogos basais ou ultra lentos são de extrema necessidade para o melhor controle do Diabetes nos usuários de múltiplas doses de insulina.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Diabéticos Tipo 1 são dependentes de insulinas, as fornecidas pelo SUS não são as melhores opções, pois causam muitas hipos, eu já fiz tratamento com essas insulinas (NPH e Regular) e não conseguia manter um nível adequado de glicemia, eu tinha muitas hipos de madrugada e pela manhã, durante o dia ocorria as vezes hiper. O que me ajudou a controlar mais minha glicemia p evitar danos ao meu organismo por sequelas de um mau tratamento foi o uso de insulinas análogas com ação rápida e ação lenta em conjunto. Minhas hipos quase não tenho mais e agora consigo evitar ter várias hiper durante o dia, minha glicada passou de 9% para 7%, uma diferença e tanto para meu organismo. Desejo ter um tratamento assim fornecido pelo SUS sem ter que recorrer a ação judicial e para todos os Diabéticos deste país. Pois Juntos Somos Mais Fortes e seguimos nos ajudando através de Associações, redes sociais e palestras. Eu sou totalmente a favor de que todas as insulinas análogas entrem no programa do SUS para os Diabéticos.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
06/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo parcialmente da recomendação preliminar. Apesar dos resultados dos estudos acredito q incorporar outros medicamentos com características satisfatórias auxilia no tratamento da doença. A possibilidade de existir opções para o tratamento já é um ponto favorável.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Diferentes opções de tratamento reduzem intercorrências e futuras internações, o q por si só já reduz os gastos do Estado.</p> <p>4ª - Sim, O impacto é pequeno frente aos benefícios.</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Poucos estudos pediátricos foram analisados. O benefício dos análogos de ação prolongada poderia ser maior na prevenção de hipoglicemias recorrentes, noturnas e graves da população infantil que é mais suscetível a esta complicação aguda da insulino terapia e às suas sequelas neuro-cognitivas.</p> <p>2ª - Sim, As evidências demonstradas no relatório concluem que a utilização dos análogos de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) como insulina basal não apresentou superioridade à insulina humana NPH em relação ao controle glicêmico avaliado pela hemoglobina glicada, ao relato de hipoglicemias, à mortalidade por todas as causas. A incorporação dessas tecnologias repercutiria ainda em elevado impacto econômico para o SUS. “Com relação a qualidade de vida, não foi identificada correlação entre o tipo de insulino terapia, insulina glargina ou NPH, e a qualidade de vida relacionada a saúde do paciente com DM1 (23,24)”. (Citação da pg 53 do relatório) Além disso, o relatório ainda conclui que: “Enfatiza-se que, no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, o investimento em promoção e educação em saúde, em conjunto com a terapia medicamentosa já disponibilizada no SUS, mostram-se mais efetivos para melhorar a qualidade de vida da população”. Faltaram, porém, apresentação e análise de tais evidências e também referências bibliográficas. Concordamos plenamente que educação para o autocuidado em DM1 é condição sine qua non para o sucesso do esquema de insulinização basal-bolus, que foi consagrado pelos estudos DCCT e ENDIC como melhor estratégia para diminuir o risco de complicações crônicas do diabetes. Infelizmente, nossas equipes de saúde do SUS responsáveis pelo atendimento de pacientes portadores de DM1 não tem recebido qualquer investimento para promoção de educação específica para o tratamento do DM1. Nos últimos 20 anos, aconteceram avanços significativos no tratamento do diabetes graças a novos medicamentos e tecnologias, entretanto os sistemas de saúde em geral não acompanharam tal velocidade e padrão de qualidade. Uma grande porcentagem de pessoas com DM1 é incapaz de conduzir ou pagar pelo autocuidado necessário e pacientes e equipes de saúde continuam a enfrentar dificuldades para integrar o controle do diabetes às rotinas de suas vidas diárias. Os pacientes sofrem com a sobrecarga do cuidado do DM1 principalmente no gerenciamento dos múltiplos parâmetros metabólicos, na necessidade de esquemas terapêuticos complexos e de mudanças significativas de estilo de vida. Os agentes de saúde têm que estar atualizados em relação às diversas modalidades terapêuticas, às novas tecnologias, sofrendo pressões para atenderem mais pacientes em períodos cada vez mais curtos de tempo. Esperamos, veementemente, o investimento na formação de equipes interdisciplinares especializadas que possam desenvolver programas educativos específicos para o autocuidado em DM1 adequados para cada faixa etária (lactente, pré-escolar, escolar, adolescente, adulto emergente, adulto, gestante, idoso).</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/01/2019	Paciente	1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/01/2019	Paciente	1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar. Para um melhor controle glicêmico é necessário usar as insulinas de alto custo. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
10/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
11/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
11/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas análogas são necessárias e todos entram na justiça para conseguir e ganham. Seria sábio incorporar e parar de sobrecarregar o judiciário pois terao que fornecer de qualquer maneira.</p> <p>2ª - Sim, Minha filha tem diabetes desde os 9 anos e com a insulina do governo não tinha qualidade de vida, tinha hipoglicemia e hiperglicemia. Hoje com as análogas esses episódios quase não ocorrem e não precisa guardar em geladeira dando a ela maior liberdade. Melhor insulina que já vi. Usamos Tresiva ou lantus e apidra para correções.</p> <p>3ª - Sim, Insulinas analogas custam mais caro mas a longo prazo é mais barato por precisar de mebos insulina.</p> <p>4ª - Sim, Com o nobo governo honesto, ha de sobrar dinheiro ja que anteriormente os recursos eram descitados pela corrupção.</p> <p>5ª - Não</p>	
11/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O que deve ser avaliado em DM1 é basicamente hipoglicemia e qualidade de vida. Há muito pouco sobre qualidade de vida, mas a experiência é impactante para os pais e os profissionais de saúde. Quanto aos episódios de hipoglicemia há diversos artigos apontando para a diminuição dos episódios, principalmente noturnos. O que não foi mostrado é a repercussão disso na qualidade de vida dos pacientes e dos cuidadores.</p> <p>2ª - Sim, O guideline de 2015 do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) já enfatizava o uso dos análogos prolongados glargina e detemir em DM1.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
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 consequentemente 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 consequentemente 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>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
12/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Na minha experiência clínica há pacientes com hipoglicemias importantes com o uso de nph o que levam a risco de morte. A troca para análogos leva a grande melhora das hipoglicemias</p>	
12/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Alguns pacientes fazem muitas hipoglicemias com a insulina NPH sem atingir o controle metabólico.</p> <p>2ª - Sim, Sou endocrinologista e há 16 anos atendo pacientes diabéticos de todas as faixas etárias, tendo em minha própria experiência casos em que só houve controle adequado com segurança ao utilizar o análogo de ação lenta ou ultralenta.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
12/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas NPH não cobrem adequadamente a glicemia nas 24 horas. Além disso apresentam maior risco de hipoglicemias moderas e graves. Pelo seu perfil farmacodinamico permite oscilações da glicemia (variabilidade glicemica), com consequente aumento de desfechos micro e macrovasculares. Evidentemente os nossos pacientes do SUS estariam mais bem servidos e com tratamento mais adequado, moderno e associado com menores desfechos com os analogos da insulina. Entre eles, a Degludeca e a Glargina seriam os melhores</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, As insulinas NPH não cobrem adequadamente a glicemia nas 24 horas. Além disso apresentam maior risco de hipoglicemias moderas e graves. Pelo seu perfil farmacodinamico permite oscilações da glicemia (variabilidade glicemica), com consequente aumento de desfechos micro e macrovasculares. Evidentemente os nossos pacientes do SUS estariam mais bem servidos e com tratamento mais adequado, moderno e associado com menores desfechos com os analogos da insulina. Entre eles, a Degludeca e a Glargina seriam os melhores</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
12/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, O valor que se investe em um melhor controle glicêmico, como o que ocorre com os análogos de insulina é muito menor que o tratamento das complicações do diabetes descompensado</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
13/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar. os análogos de insulina dão maior estabilidade nas glicemias diminuindo episódios de hipoglicemia e melhorando a qualidade de vida do paciente</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
13/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os análogos de insulina de ação prolongada diminuem o risco de hipoglicemias, condição que gera maior risco cardiovascular e dificulta o controle glicêmico.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
13/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas análogas representam uma redução na incidência de hipoglicemias e consequentemente na morbidade e custos relacionados a doença</p> <p>2ª - Sim, Diversas meta-análises comparando as insulinas análogas as insulinas “convencionais” demonstram claramente melhora no controle metabólico em especial redução de hipoglicemias</p> <p>3ª - Sim, A redução de hipoglicemias, no longo prazo, finda por representar uma redução nos custos com a saúde e portanto, um investimento e não um gasto para os gestores</p> <p>4ª - Sim, Idem ao item anterior</p> <p>5ª - Sim, Fora a melhora na qualidade de vida dos pacientes o que nem sempre é levado em conta nas análises para incorporação de novos medicamentos no SUS</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
13/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
13/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Meu filho de 8 anos faz uso da insulina de ação prolongada e os efeitos são maravilhosos. Ótima qualidade de vida dele e também para os cuidadores! 2ª - Não 3ª - Sim, Custo benefício excelente! 4ª - Sim, Melhor custo benefício 5ª - Não	
14/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas análogas tem pico de ação previsível e "estável". Permitem maior flexibilidade ao paciente pois ele não precisa se alimentar em horários fixos (a nph faz um pico e depois seu efeito acaba, sendo assim é preciso se alimentar e aplicar outra vez insulina nph) Esses picos causam hipoglicemia e hipoglicemia pode matar! 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Quando se avalia uma tecnologia como essa, o uso de vários critérios podem atrapalhar a visão geral. Pois bem vamos aos critérios que pessoalmente lido em minha experiência aqui na 17ª Regional de Saúde de Londrina. A adesão do paciente no seu tratamento é melhor, pois na relação NPH X Glargina para manter a concentração plasmática para a NPH é necessário 2 aplicações ao dia em comparação com a glargina 1x ao dia. No Estado do Paraná há um protocolo estadual para uso das insulinas de ação prolongada, e um dos critérios de exclusão é a não adesão ao tratamento e a não redução da hemoglobina glicada em 1 ano.</p> <p>2ª - Sim, Há uma diminuição importante nos níveis glicêmicos dos pacientes em uso das insulinas de ação prolongada, este fato pode estar associado a melhor adesão do paciente ao seu tratamento.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Há várias secretarias estaduais com protocolos de uso de insulinas de ação prolongada. Caso a decisão de aceitar a incorporação resultaria na formação de um PCDT que passaria dar o mesmo acesso a todos pacientes em todo território nacional.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
14/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
15/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
15/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, Melhora do controle glicemico com as insulinas analogas. Redução de irbterações e hipoglicemias</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Acho que deve sim serem incorporadas na rede pública !</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
15/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Discordo totalmente, a CONITEC diz não favorável para não gastar, mas assim como paciente, ao longo de 18 anos de diabetes, a NPH logo nos primeiros 3 anos da diabetes tipo 1 mellitus deixou de fazer um bom efeito em meu organismo, e na época minha pediatra passou lantus(glargina) e a ultrarapida(novorapid), desde então minha vida melhorou muito, tanto quanto a velocidade de absorção da insulina quanto aos controles glicêmicos, então de 18 anos somente 3 anos usei NPH e os demais foram lantus e novo rapid, tentaram me colocar na NPH e quando me colocaram minha hemoglobina glicada foi parar em 11, assim provando que a NPH e a REGULAR são insulinas ultrapassadas e defasadas, fora pessoas que conheço que sofrem muitas hiperglicemias porque usam NPH , inclusive irmãos da igreja que congrego, se quiserem mais provas e testemunhos tenho, basta me contatarem. quiserem fazer experimento também estou a disposição para prova-los isso.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
15/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
15/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Nao sabem o benefício que esse tipo de insulina promovem na vida do paciente dando melhor qualidade de vida e controle da glicemia.Diminuindo o número de furadas ao dia.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, Tive uma grande melhorar usando a insulina Glargina, não tendo hipoglicemia severas, e melhorando a qualidade de vida</p> <p>3ª - Sim, Com o fornecimento do medicamento pelo sus, me ajuda muito, pois mesmo utilizando eu ainda tenho que ter gastos por fora pra complementar tudo que utilizo para diabetes.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Utilizo este medicamento há mais de 12 anos e trouxeram muitos benefícios para o melhor controle da minha glicemia</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Insulina é um hormônio essencial para nossa vida. Como não podemos produzir, como diabéticos tipo 1, precisamos das industrializadas. As análogas são insulinas melhores que garantem uma qualidade de vida melhor ao paciente. Com elas já é difícil o tratamento, sem elas, pior ainda. Negar as análogas seria como se tivéssemos disponível no mercado ônibus capazes de transportar várias pessoas com mais segurança, conforto e qualidade, mas por questões de economia, parar com os ônibus e disponibilizar apenas charretes.</p> <p>2ª - Sim, O grande problema da saúde pública assim como todos os setores públicos, é saber alocar de forma correta o dinheiro. Não é acabando com a distribuição das insulinas análogas que vamos ter uma saúde melhor, pelo contrário. Maior a probabilidade de ter mais dinheiro para desvios e menos para a população. O art5 garante entre outros direitos, o direito a saúde, a vida e ao lazer, todos esses direitos são auxiliados com a utilização de insulinas análogas por garantir uma qualidade de vida maior.</p> <p>3ª - Sim, Hoje uma insulina de lenta absorção da marca lantus custa em torno de 50 reais o frasco. Uso durante 7 dias, sendo necessário 200,00 reais por mês só de insulina lenta. Mais 1 insulina de ação rápida também no valor de 50,00. Além dos gastos com insulina, tenho gastos com fitas para medir a glicemia, lancetadores e agulhas para aplicar insulina. Custa em torno de 400,00 tudo por mês. São pelo menos 400,00 reais por mês por pessoa que pode evitar complicações, internações em UTI, crises que põem em risco outras pessoas, o que fica mais caro para o governo.</p> <p>4ª - Sim, Sabemos que há economia orçamentária caso não tenhamos as insulinas, mas como citei acima, deixa de alocar dinheiro para as insulinas e passa a colocar em internações em UTI</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O diabetes é uma doença com graves comorbidades e a insulina de ação rápida melhora a qualidade de vida e o controle da doença</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Acho que o impacto econômico sobre as internações desses pacientes como infarto, AVC, amputações compensa sobre o custo da insulina</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os análogos de insulinas ultra lentas como levemir, glargina, degludeca demonstraram em diversos estudos um perfil PK/PD mais estável levando a maior previsibilidade do efeito hipoglicemiante, menos variabilidade glicêmica; e muito menos hipoglicemias totais e noturnas. Isto comprovadamente leva a im maior tempo no alvo de 70 a 180 mg/dL de glicemia e melhor qualidade de vida para a população com Diabetes tipo 1</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Necessidade de melhorar o tratamento.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A inclusão de insulinas de longa duração visa melhorar as opções para os pacientes, principalmente as crianças pequenas, que tem alta incidência de hipoglicemia, minimiza número de picadas e são mais estáveis (menos pico) do que a nph</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/01/2019	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Hoje,nós temos em nossa Associação, diversos pacientes com complicações, Nossa Policlínica tem mensalmente um atendimento de mais de 300 pessoas com diabetes descompensadas, (abaixo de 70mdl e acima de 150 mdl), com isso os gastos são maiores e mais ainda com as judicializações de insulinas de ponta. Com a aprovação teremos diminuição de gastos.</p> <p>4ª - Sim, Com a diminuição das despesas das complicações, (amputações, retinopatia, neuropatia e neuropatia), tendo a Insulina Análoga de Ação Lenta, teremos como ampliar no antedimento as pessoas com diabetes.</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,</p>	
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O uso do amálogo de insulina de ação prolongada(Glargina, detemir, degludeca) é fundamental no tratamento do Diabetes mellitus tipo 1, demonstrando benefício clinico REAL no cotidiano do paciente, com diminuição evidente dos episódios de hipoglicemia e flexibilidade nos horários do uso da insulina.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Como profissional da saúde e mãe de paciente DM I, entendo a importância das insulinas análogas no tratamento, o que favorece um melhor controle da glicemia e diminuição de episódios de hipoglicemias severas e hiperglicemias, o que interferem diretamente na dosagem de hemoglobina glicosilada.</p> <p>2ª - Sim, Como profissional da saúde e mãe de paciente DM I, entendo a importância das insulinas análogas no tratamento, o que favorece um melhor controle da glicemia e diminuição de episódios de hipoglicemias severas e hiperglicemias, o que interferem diretamente na dosagem de hemoglobina glicosilada.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Menor número de internações, intercorrências hospitalares, com diminuição do custo da medicina assistencial.</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Melhora do controle glicêmico e evita ocorrência de hipoglicemia.</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. OS análogos de insulina de longa ação são insulinas com um perfil mais achatado, mais prolongado e menos variável que permite imitar melhor a secreção fisiológica de insulina, na terapia basal bolus, diminuindo risco de hipoglicemia e dando mais flexibilidade a terapia com qualidade de vida aos pacientes</p> <p>2ª - Sim, Os estudos com insulina glargina comparada a insulina NPH ,por exemplo, evidenciam uma queda de 0,5% na glicada com diminuição das hipoglicemias noturnas. O mesmo pode ser constatado com a insulina Detemir. Com os novos análogos de ultra longa ação como a Degludeca, observou-se uma queda da incidência de hipoglicemia noturna adicional , comparado a insulina glargina. Os pacientes referem melhor flexibilidade de vida no horário das refeições quando em uso de análogo de longa ação, que por não ter pico de ação, não precisam seguir um esquema rígido de horário de refeições e apresentavam menos hipoglicemia nos intervalos das refeições. Com isso mais segurança para os pais no período em que as crianças ficam nas escolas longe dos pais, assim como menos falta no trabalho para os adultos com DM1 que diminuem as frequências de hipo noturna, causa de indisposição matinal até convulsão na madrugada. Deste modo, no ambulatório de DM1 do Centro de Diabetes da UNIFESP, onde praticamos a terapia basal bolus isto é, insulina basal com NPH e análogo de insulina de longa ação associado ao análogo de rápida ação nas refeições e correção de hiperglicemia, seguimos a sequência de insulinização abaixo:1) Insulina NPH e análogo de insulina de rápida ação2) a falha desta terapia acima no controle das hipoglicemias, o paciente é transferido para terapia com análogos de longa e rápida ação3) na falha do item 2 no controle das hipoglicemias, especialmente as noturna e graves, é prescrito a bomba de infusão de insulina. Exceção a esta sequência terapêutica, estão as crianças menores de 6 anos que tem a bomba como indicação primária</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
16/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Sou endocrinologista há 14 anos, e trabalho em uma associação de diabéticos no Sudeste Goiano , vivencio a luta diária dos pacientes para tratamentos mais adequados que propiciem melhorias na qualidade de vida e risco de complicações crônicas, por isso discordo totalmente da decisão.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Sou DM1 e há 23 anos dependo de insulina para viver. Não há maior razão para discordar deste parecer.</p> <p>2ª - Sim, Muitos não temos como arcar com o preco das insulinas.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Impacto será cuidar das complicações do diabetes mal controlado.</p> <p>5ª - Não</p>	
16/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os pacientes diabeticos insulino dependentes necessitam de Insulina analoga melhor que traga mais estabilidade gerando uma melhor qualidade de vida e mais saud, evitando assim progressão da doença para hemodiálise, amputações ou morte..</p> <p>2ª - Sim, Minha filha é usuária de Insulina análoga e foi a que trouxe melhor estabilidade à sua condição patológica. Em 3 anos de diabetes militus nunca precisou ser internada por consequência da doença.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Vocês não imaginam a dificuldade em conseguir esse tipo de insumo, que custa caro, e mesmo que muitas vezes conquistado por ordem judicial, é totalmente negligenciado pelos órgãos responsáveis pelo repasse desse tipo de medicamento, é um descaso e desrespeito para com quem mais precisa.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Os valores no Estado da Paraíba a insulina Tresiba custa 150,00 quando o órgão não entrega a insulina tenho que comprar no caso são 3 por mês 450,00 por mês, sem contar outros medicamentos para dá continuidade ao tratamento</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Vocês não imaginam a dificuldade em conseguir esse tipo de insumo, que custa caro, e mesmo que muitas vezes conquistado por ordem judicial, é totalmente negligenciado pelos órgãos responsáveis pelo repasse desse tipo de medicamento, é um descaso e desrespeito para com quem mais precisa.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Os valores no Estado da Paraíba a insulina Tresiba custa 150,00 quando o órgão não entrega a insulina tenho que comprar no caso são 3 por mês 450,00 por mês, sem contar outros medicamentos para dá continuidade ao tratamento</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas análogas oferecem maior controle e qualidade de vida ao paciente com diabetes.</p> <p>2ª - Sim, Varios estudos e pacientes que usam. Inclusive eu que sou paciente e profissional da saúde.</p> <p>3ª - Sim, Pois com adequado controle, virão menos consequencias, é consequentemente menos custo com atenção terciária.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas análogas oferecem maior controle e qualidade de vida ao paciente com diabetes.</p> <p>2ª - Sim, Varios estudos e pacientes que usam. Inclusive eu que sou paciente e profissional da saúde.</p> <p>3ª - Sim, Pois com adequado controle, virão menos consequencias, é consequentemente menos custo com atenção terciária.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas análogas oferecem maior controle e qualidade de vida ao paciente com diabetes.</p> <p>2ª - Sim, Varios estudos e pacientes que usam. Inclusive eu que sou paciente e profissional da saúde.</p> <p>3ª - Sim, Pois com adequado controle, virão menos consequencias, é consequentemente menos custo com atenção terciária.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de 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 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 81/2018, 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 1. 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 1.</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) O DM tipo 1 corresponde a 5-10% dos casos de DM no mundo. (2) No Brasil, a prevalência em crianças de até 15 anos de idade correspondeu a 30.900 casos, com incidência de 10-25 por 100.000 pacientes em 2015. (3) 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. (4) 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 1 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 1. (5) 3II. AVALIAÇÃO CRÍTICA DA COMPARAÇÃO INDIRETA: USO DE TRESIBA® FLEXTOUCH® (INSULINA DEGLUDECA) E LEVEMIR® (INSULINA DETEMIR) NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DM TIPO 1 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. (6) 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</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>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 em relação à eficácia terapêutica e aos eventos hipoglicêmicos. (6)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) sete 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. (5)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.4Nesse 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. (7) 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 (8), 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.5III. HIPOGLICEMIA EM PACIENTES COM DMDefinição de hipoglicemiaA hipoglicemia é uma consequência comum e potencialmente evitável do tratamento do diabetes, além de uma grande barreira para controle glicêmico em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2. (9)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. (9) 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. (9,10)Mais recentemente, de acordo com a American Diabetes Association e a</p>	

Endocrine Society, define-se como hipoglicemia uma concentração de glicose plasmática <54 mg/dL. (11) 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. (12)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. (9–11,13)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. (14) 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. (15)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. (16)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. (17,18) 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. (19)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. (12) 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-anos), quando comparados a pacientes com DM tipo 2. Eventos de hipoglicemia assintomática foram relatados em 20,6% (n=66) dos pacientes com DM tipo1 e 10,6% (n=31) dos pacientes com DM tipo 2. (12)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. (20)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. (20) 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. (21) Um estudo desenvolvido por McCoy et al., 2012 (13), 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. (22–25) 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. (26,27) 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. (24) Em um estudo desenvolvido por Home et al., 2011 (28), 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 (29), 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 (determir ou glargina U100) para insulina degludeca. Adicionalmente, de acordo com o estudo HAT, para o Brasil (12), o score 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 (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 de 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. (30,31)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. (32–34)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). (12)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 1Tresiba® (insulina degludeca) 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. (35) 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. (32,35)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. (32,35)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. (32)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 feitas comparações entre insulinas. (7) 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.Ainda, há divergências quanto aos critérios de definição de hipoglicemia entre os estudos de avaliação do tratamento de pacientes acometidos

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>por DM. Dessa forma, em uma revisão sistemática com metanálise desenvolvida por Heller et al., 2015 (8), foi evidenciado que independente dos parâmetros numéricos estipulados para a definição de hipoglicemia e hipoglicemia noturna, há uma redução significativa 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 1 que avaliaram eficácia e segurança do uso de Tresiba® (insulina degludeca) e confirmam o benefício consistente de redução de hipoglicemias nesta população.</p> <p>Estudo SWITCH 1O estudo SWITCH 1 consistiu em um estudo de fase IIIb, randomizado, cross-over, controlado, duplo-cego, multicêntrico com objetivo de avaliar o perfil de hipoglicemia de insulina degludeca versus insulina glargina U100 em indivíduos com DM tipo 1 e confirmar o menor risco de hipoglicemia observado com insulina degludeca versus insulina glargina U100 nos estudos de fase IIIa. (20) Foram incluídos pacientes com &#8805;18 anos com DM tipo 1 por pelo menos 52 semanas antes da primeira visita e em tratamento com insulina NPH ou insulina detemir, em associação com qualquer insulina de ação rápida por pelo menos 26 semanas. A população incluída neste estudo apresentava alto risco para hipoglicemia. 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. 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, sendo o paciente comparado com ele mesmo, reduzindo o risco de viés. O objetivo primário do estudo era avaliar diferenças em hipoglicemia, sendo condição obrigatória a semelhança de controle glicêmico (HbA1c equivalente como esperado em todo estudo treat-to-target).</p> <p>De modo geral, insulina degludeca foi associada a uma redução significativa da taxa de hipoglicemia global, noturna e grave, quando comparada a insulina glargina U100. A taxa de hipoglicemia sintomática grave confirmada foi de 11% menor no período de manutenção (razão de taxa: 0,89; p<0,0001) e 6% menor no período total do tratamento (razão de taxa: 0,94; p<0,05). Adicionalmente, a taxa de hipoglicemia noturna sintomática confirmada foi 36% menor no período de manutenção (razão de taxa: 0,64; p<0,0001) e 25% menor no período total de tratamento (razão de taxa: 0,75; p<0,05). Por fim, a taxa de hipoglicemia grave foi 35% menor no período de manutenção (razão de taxa: 0,65; p<0,05) e 36% menor no período total de tratamento (razão de taxa: 0,74; p<0,05). Com isso, concluiu-se que entre pacientes com DM tipo 1 e pelo menos 1 fator de risco para hipoglicemia, 32 semanas de tratamento com insulina degludeca versus insulina glargina U100 resultou numa taxa reduzida de episódios hipoglicêmicos sintomáticos globais.</p> <p>Estudo BEGIN® YOUNG 1 Em crianças e adolescentes, a eficácia e segurança de insulina degludeca foram avaliadas no estudo de fase III: BEGIN® Young. (36) O BEGIN® Young foi um estudo randomizado de 26 semanas (1: 1), controlado, de grupos paralelos, aberto, multicêntrico, multinacional, no qual insulina degludeca foi comparada à insulina detemir, ambos em associação com insulina asparte, em indivíduos com DM tipo 1 entre com idade entre 1 e 18 anos, seguido de uma extensão de 26 semanas investigando a segurança a longo prazo do uso dos medicamentos e a imunogenicidade. O</p>	

estudo confirma eficácia e segurança da insulina degludeca em crianças a partir de 1 ano de idade. Estudo BEGIN® Basal-Bolus Type 1O estudo BEGIN® Basal-Bolus Type 1 teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança de insulina degludeca e insulina glargina U100, ambas administradas uma vez ao dia com a associação de insulina asparte. (37) Nesse estudo aberto, treat-to-target, de não inferioridade, 79 locais (hospitais e centros médicos) em seis países recrutaram pacientes adultos a partir de 18 anos com DM tipo 1 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 0,40 pontos percentuais e em 0,39 pontos percentuais com insulina degludeca e insulina12glargina U100, respectivamente. A diferença entre tratamentos foi de -0,01 pontos percentuais; $p < 0,0001$ para o teste de não inferioridade). (37) As taxas de hipoglicemia confirmada foram similares entre as insulinas, com a taxa de hipoglicemia noturna confirmada 25% menor em pacientes tratados com insulina degludeca versus insulina glargina U100. (37) Em uma análise após dois anos do início do tratamento, os resultados foram mantidos, mostrando que o uso de insulina degludeca em longo prazo para o tratamento de DM tipo 1 apresentou uma redução em 25% do risco de ocorrência de episódios de hipoglicemia noturna. (38) 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 ≥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. (39) 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; global 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 ≥ 1 evento hipoglicêmico global, noturno não grave ou grave reduziu significativamente após a mudança de tratamento em pacientes com DM tipo 1 e 2.13 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. Metanálises As metanálises abaixo trazem dados compilados de eficácia e segurança da insulina degludeca em comparação à insulina glargina U100 em DM tipo 1 e DM tipo 2. Ratner 2013 Uma metanálise pré-especificada desenvolvida por Ratner et al., 2013 (40), teve como objetivo demonstrar a superioridade da insulina degludeca em relação à insulina glargina U100 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

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>(cinco em DM tipo 2 e dois em DM tipo 1) estudos randomizados, controlados, fase IIIa, foram analisados. Entre os pacientes com DM tipo 2 naïve 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 U100 (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 U100 (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 U100 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 U100 foi mais pronunciada durante a manutenção do tratamento em todas as populações.14Vora 2014Vora et al., 2014 (41), 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). As razões de taxas estimadas para insulina degludeca versus insulina glargina U100 foram de 0,83 para o grupo DM tipo 1, 0,64 para o grupo DM tipo 2 naïve 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 (8), 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, virgens de insulina, o risco de hipoglicemia foi significativamente inferior com insulina degludeca versus insulina glargina U100 para todas as hipoglicemias e períodos de teste. O risco também foi menor para diferentes critérios de hipoglicemia noturna, utilizando a escala de tempo entre 21:59–05:59h, mas não para o período entre 00:01 a 07:59 horas. Para pacientes com DM tipo 2 previamente tratados com insulina, as taxas de hipoglicemia noturna foram menores com a insulina degludeca versus insulina glargina U100 em todas as definições, prazos e períodos de teste. 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. 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 U100, além de associada a uma taxa mais baixa de hipoglicemia. De forma consistente, insulina degludeca proporciona menor risco de hipoglicemia tanto na população de DM tipo 1 quanto na população de DM tipo 2.15Levemir® (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). (42) Adicionalmente, de forma contrária ao relatório técnico publicado pela CONITEC (5), 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. (42,43)O perfil de tempo de</p>	

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. (42,43) 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. (43) A 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. (43) Evidências clínicas de eficácia e segurança da insulina Levemir® (insulina detemir) Pieber et al., 2007 (44), desenvolveram um estudo com o objetivo de comparar o controle glicêmico e o risco de hipoglicemia de insulina detemir duas vezes ao dia com insulina glargina uma vez ao dia em indivíduos com DM tipo 1. Após 26 semanas, o risco global de hipoglicemia foi semelhante, sem diferenças na hipoglicemia confirmada. No entanto, o risco de hipoglicemia grave e noturna foi de 72% e 32%, respectivamente, menor com insulina detemir do que com insulina glargina ($p < 0,05$). Adicionalmente, para a comparação entre insulina detemir e insulina NPH, em um estudo realizado por Pedersen-Bjergaard et al., 2014 (45), ocorreram 136 episódios de hipoglicemia grave durante o tratamento com insulina humana e foram notificados 105 episódios durante o tratamento com análogos da insulina, resultando numa redução da taxa absoluta de 0,51 episódios (IC 95%: 0,19 a 0,84) por paciente-ano com análogos da insulina. Esse resultado corresponde a uma redução da taxa relativa de 29% (IC 95%: 11 a 48; $p = 0,010$). V. INDICAÇÃO DE BULA, DIFERENÇAS ESTRUTURAIS E PRINCIPAIS BENEFÍCIOS ASSOCIADOS AO USO DE TRESIBA® (INSULINA DEGLUDECA) E LEVEMIR® (INSULINA DETEMIR) NO TRATAMENTO DE DM TIPO 1 A evolução da insulino-terapia acontece desde a descoberta da insulina e até os dias de hoje (42). 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. (42) 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. (34) 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 (33), 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 (33), 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. (46) 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. (32) 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. (43) 17 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® (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. (47) Conforme evidenciado pelo relatório técnico de recomendação (5), 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 e perfis de ação distintos uma das outras (Figura 1; Figura 2). (48) 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). A insulina degludeca, por exemplo, apresenta menor variabilidade na sua ação inter e intra-indivíduo quando comparada às insulinas glargina U100 (20) e glargina U300 (49). 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 1, deve ser considerada uma redução de 20% na dose com base na dose de insulina basal anterior ou um componente basal num regime de perfusão subcutânea contínua de insulina, com ajustes subsequentes da posologia a nível individual tendo em conta a resposta glicêmica. (50)

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

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>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.</p> <p>5ª - Sim, VII. CONSIDERAÇÕES FINAIS Como condição crônica, o DM tipo 1 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. (52) 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 particularmente noturna e grave. (4) Com base nos dados colocados nesse relatório referentes a prevalência e impacto da hipoglicemia; eficácia, perfil de segurança superiores no 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 1 tenham um melhor tratamento e conseqüentemente um melhor controle do diabetes. Simone Warmbrand Tcherniakovsky Gabriel Zaiden Zara Fagundes Diretora de Acesso Gerente de Grupo Médico</p>	
17/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Discordo totalmente, pois as pessoas com Diabetes tipo 1 precisam de Insulinas para viver.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Obrigação do estados fornecer saúde</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Muitos pacientes deixam de realizar o tratamento correto por falta de recursos, o que termina agravando o quadro clínico e piorando o estado de saúde, aumentando a despesa de tratamento</p> <p>4ª - Sim, Pessoas socialmente vulneráveis não conseguem comprar os medicamentos</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A diferença de tratamento é enorme!!! Quando aplicada à insulina análoga de ação lenta, as glicemias durante o dia são de controle mais fácil! Não há necessidade de tantas picadas, já que o controle é maior.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Profissional de saúde	<p>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.</p> <p>2ª - Sim, análise dos desfechos compostos</p> <p>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</p> <p>4ª - Sim, vide item 12</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Ten que ter a insulina</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Sou pediatra, nao sou endocrinologista, mas percebo que os meus pacinete DM tipo 1, quando sao beneficiados de analogos de acao prolongada estabilizam melhora a glicemia basal. E mais facil de manipulacao, menos picadas portanto menos doloroso.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</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 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 em 5 anos.</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>Clique aqui</p>
17/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, Sou médica endocrinologista pediátrica observo uma melhora importante nos meus pacientes com uso de análogos de insulina. Diminuindo variabilidade glicêmica, hiperglicemia e hipoglicemias, com melhora importante da memória metabólica e diminuição dia riscos de complicações.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Para viver!</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Só quem é ou tem um filho DM1 sabe o benefício das insulinas análogas, portanto, o CONITEC não sabe o prejuízo que causará a saúde e análise de vida que irá causar aos portadores de DM1.</p> <p>2ª - Sim, O controle da glicemia é outro com.as insulinas análogas, ou melhor, é possível ter um.controle.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Gente, essa doença é muito séria, ela vai matando as pessoas aos poucos, tirando de pedaço em pedaço, dedo, pé, perna....etc, como as pessoas carentes poderão se cuidar, sem a assistência do SUS, se acaso o organismo dela rejeitar a NPH??? Se. Coloquem no lugar dessas pessoas, se não podem comprar a insulina adequada??? Como vão custear um tratamento tão caro, se "sobrevivem" com um mísero salário mínimo?</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Nenhum impacto orçamentário é mais importante que a vida do indivíduo.</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A insulina é a vida do diabético, qual vai ser melhor é o médico que vai indicar. É obrigação do Estado garantir o tratamento adequado para o diabético, direito resguardado na constituição já que é uma doença alto imune 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Sim, O tratamento da diabetes é muito caro, já que é necessário vários testes... além da insulina, tem fitas, lancetas, a alimentação.... o tratamento realmente afeta o orçamento familiar 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, Análogos de Insulina Basal Os análogos de insulina foram desenvolvidos para manter uma dose mais estável de insulina basal, aumentando a duração da ação, quando comparadas à insulina humana NPH e levando à menor variabilidade glicêmica, que não consegue ser evitada com a correta ressolubilização da mesma. Os análogos trouxeram redução na frequência de episódios de hipoglicemia noturna e redução na variabilidade glicêmica, ainda que a documentação da melhora da hemoglobina glicada seja difícil, pelo menos em parte pela redução nos episódios de hipoglicemia. Estudos também demonstraram melhora da qualidade de vida dos pacientes com DM1 que utilizavam glargina e lispro (Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i>. 2008 Jun;31(6):1112-7). Insulina Glargina U-100 Essas modificações realizadas na molécula de insulina levam à liberação sem picos e maior tempo de ação quando comparada a insulina NPH. Início de ação ocorre em aproximadamente 2-4 horas, sem pico de ação (liberação estável de insulina) com duração de ação que varia de 20 a 24 horas (Porcellati, F. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the long-acting insulin analog glargine after 1 week of use compared with its first administration in subjects with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 30, 1261–1263 (2007) Insulina Glargina U-300 Estudos mostraram que, após a injeção subcutânea, a Glargina U-300 é liberada mais gradualmente do que a Glargina U-100 levando a duração prolongada de ação para além de 24 horas. Após 1 semana de tratamento (0,4 unidades por kg por dia), a meia-vida da insulina glargina U-300 foi 19 horas comparado com 13,5 horas para insulina glargina U-100. Esses estudos de farmacocinética e farmacodinâmica em pacientes com DM1 sugeriram uma duração de ação maior e estendida por aproximadamente 36 horas (comparada com ~ 24h com a formulação U-100). Estudos mostraram também maior flexibilidade no horário de aplicação com a insulina glargina U-300 em comparação com insulina glargina U-100, mas o estudo incluiu apenas uma janela de ± 3 horas em torno do tempo de injeção usual Becker, R. H. et al. New insulin glargine 300 Units/mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units/mL-1. <i>Diabetes Care</i> 38, 637–643 (2015); Bergenstal, R. M. et al. Comparison of insulin glargine 300 U/mL and 100 U/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. <i>Diabetes Care</i> 40, 554–560 (2017) Insulina Degludeca Alterações na molécula de insulina degludeca levam à formação de cadeias multihexâmeras após injeção no tecido e também facilitam a ligação à albumina, o que leva ao perfil ultra-longo de ação e estabilidade. Em um estudo 36 “head-to-head” que avaliou a duração das insulinas degludeca e glargina os resultados demonstraram que a meia-vida média de insulina degludeca foi de 25,4 horas (versus 12,1 horas para insulina glargina) com duração da ação da insulina degludeca no estado estacionário (com administração única diária de 0,4 unidades por kg) de pelo menos 42 horas. Isso determina maior flexibilidade no horário de aplicação, de até 8 horas (Ratner, R. E. et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. <i>Diabetes Obes. Metab.</i> 15, 175–184 (2013); Heise, T. et al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. <i>Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.</i> 11, 1193–1201 (2015)</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
18/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Existem outras insulinas como tresiba que comprovam através dos resultados uma eficácia bem melhor no controle da glicemia, fazendo menos picos 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
18/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Insulina de qualidade e o mais fisiológica possível é instrumento básico para a sobrevivência de quem tem diabetes. 2ª - Sim, As Insulinas basais com pico expões o paciente a riscos muito maiores do que sua ação prolongada e sem picos. Negar o papel das novas insulinas na melhora do controle é ir contra todos os conhecimentos científicos atuais. 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
18/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
18/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
18/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Faco uso da insulina tresiba e melhorei demais a questao de hipo e bem estar,alem de ser pratica a aplicacao,pois usa a caneta para aplicar. meu niveis glicemicos ficaram mais estaveis. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Sim, hoje a tresiba ela tem o custo de R \$130,00 reais. pesando na despesa minha. por enquanto uso uso 10UI todo dia.que dar por 1 mes a caneta de insulina. 5ª - Não	
18/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
19/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. De acordo com referências como essa https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/30496834/?i=3&from=long%20acting%20insulin%20and%20diabetes%20outcomes 2ª - Sim, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/30496834/?i=3&from=long%20acting%20insulin%20and%20diabetes%20outcomes Artigo de revisão mostrando benefícios da disponibilização dessa nova geraçãoDe insulina 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
21/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
21/01/2019	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
21/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
21/01/2019	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. NA 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
23/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
25/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. os análogos melhora o controle metabólico e a qualidade de vida do paciente portador de DM 2ª - Sim, Diminui sensivelmente a ocorrência de hipoglicemia noturnas com o uso dos análogos 3ª - Sim, Custa muito menos manter um paciente diabético em uso de análogo do que cuidar das complicações crônicas da doença 4ª - Não 5ª - Não	
26/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A insulina de acao prolongada é essencial ao controle da DM1. Ela supre a insulina basal durante todo o tempo , já que o pâncreas não produz mais insulina. Somente pacientes com bomba de insulina não necessitam da nph, o que é a minoria da população. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
26/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, Menor variabilidade glicêmica com análogos de longa duração, reduzindo a longo prazo desfechos cardiovasculares além de menor risco de hipoglicemia noturna, importante causa de morte súbita nesses pacientes.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
26/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas análogas são um recurso imprescindível para controle da glicemia com menos episódios de hipoglicemia, bem como melhor comodidade posológica.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
26/01/2019	Paciente	<p>1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
26/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os análogos de ação lenta são comprovadamente mais eficazes e levam a um menor risco de hipoglicemia.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim,</p> <p>5ª - Sim, Existem vários estudos que comprovam que um melhor controle glicêmico reduz a taxa de internações por complicações crônicas.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
26/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Tenho pacientes de baixa idade com muitos eventos de hipoglicemia e de difícil controle. 2ª - Sim, Com relatos de caso 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
26/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
26/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O diabético tipo 1 fica muito susceptível à hipoglicemias com as insulinas intermediárias e acaba apresentando não só uma variabilidade glicêmica aumentada, bem como mais vulnerável às complicações crônicas da doença. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
26/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. É fundamental para a sobrevivência do paciente com diabetes mellitus tipo 1 a terapia com insulina adequada e moderna. É direito à vida! 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
27/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas análogas de ação prolongada são capazes de ajudar e muito no controle glicêmico dos pacientes, além de fornecer mais qualidade de vida por reduzir significativamente as hipoglicemias. 2ª - Sim, As insulinas análogas de ação prolongada são capazes de ajudar e muito no controle glicêmico dos pacientes, além de fornecer mais qualidade de vida por reduzir significativamente as hipoglicemias. 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	Clique aqui
27/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
27/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os análogos da insulina são mais previsíveis no seu efeito hipoglicemiante e portanto mais seguros 2ª - Sim, Há muitos anos se estabeleceu o efeito superior dos análogos da insulina. Em países, como a Italia, por exemplo, não há mais insulina regular e NPH. 3ª - Sim, A insulina Lantus -glargina - diminuiu o preço em 80% quando foi lançada uma concorrente - Basaglar. Isso demonstra que há bastante margem para ser negociada 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Diversos estudos mostram a redução no número de hipoglicemias no uso de insulinas de longa duração e isso beneficiária uma grande parcela da população e número de internações</p> <p>2ª - Sim, Número de hipoglicemia foi consideravelmente menor em indivíduos em uso de insulinas de longa duração</p> <p>3ª - Sim, Acredito que o número de internações seja menor que o aumento no custo gasto com as insulinas.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	Clique aqui
27/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os análogos da insulina são mais previsíveis no seu efeito hipoglicemiante e portanto mais seguros</p> <p>2ª - Sim, Há muitos anos se estabeleceu o efeito superior dos análogos da insulina. Em países, como a Italia, por exemplo, não há mais insulina regular e NPH.</p> <p>3ª - Sim, A insulina Lantus -glargina - diminuiu o preço em 80% quando foi lançada uma concorrente - Basaglar. Isso demonstra que há bastante margem para ser negociada</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
27/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Análogos de ação lenta melhoram o controle do DM com menor incidência de hipoglicemia e menor ganho de peso</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
27/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Discordo, pois, além de proporcionar um bom controle da Doença, o faz com menos hipoglicemia, o que reduz efeitos adversos a longo prazo em outros órgãos.</p> <p>2ª - Sim, Confirmação experiência clínica com evidências clínicas</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Tenho quase 30 anos de diabetes tipo 1 e por quase toda a minha vida sofri pelas hipoglicemias com o uso de insulina NPH.No começo tinha hipoglicemias noturnas severas, depois, mesmo tendo maior controle, sempre havia picos de hipoglicemia no meio do horário de almoço pela NPH. Várias vezes tive de comer errado ou tomar lanches por não poder sair do escritório no horário exato do pico. Todos sabem sobre diabetes, mas ninguém quer saber se você tem horário exato para almoçar- infelizmente essa é a realidade no mercado de trabalho. Com tudo isso, todo o tratamento saía dos eixos e a hemoglobina glicada ficava mais alta doque o esperado.Conversei com várias pessoas e senhores/senhoras de idade que vivem passando mal com a insulina NPH e que não sabem sobre os picos da NPH e que costuma ter diversos quadros de hipoglicemia ao mês, mesmo com a ajuda das UBS de SP. Essa insulina pode ser usada por pacientes, mas definitivamente não é eficaz no tratamento atual. A minha vida só ficou equilibrada usando insulina glargina Lantus, que não possui picos e não causa riscos, ainda mais porque agora amamento e o meu almoço costuma atrasar em função do meu bebê. Só consegui ter uma gravidez segura e sem sustos de picos de insulina graças ao meu tratamento com a insulina Lantus.Não tenho mais como voltar a usar a insulina NPH, que se mostrou ineficaz no tratamento de diabetes meu e de muitas pessoas que não sabem que os picos de insulina são causados pela NPH. Basta fazer essa pesquisas nas UBS das capitais mesmo, nem precisa ser no interior do país, que irão ver que os dados de eficácia não batem com o quadro de saúde pública real dos pacientes.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Basta abrir uma simples concorrência que o preço da glargina vai baixar. Caso a glargina já estivesse na farmácia popular, com certeza a produção aumentaria e o preço ficaria igual à insulina NPH. Muito fácil mostrar uma diferença absurda de valores da NPH, que é empurrada pela maioria dos médicos por ser "paga" pelo Estado.Esse quadro comparativo não é leal à concorrência de mercado.Com a melhora no tratamento dos diabéticos, haveria menos gastos com funcionários públicos tanto nos hospitais, quanto nas UBSs devido aos picos de insulina NPH.</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Trabalho com crianças DM1 de diferentes idades , eles fazem muita hipoglicemias com o pico de ação da NPH, as mães não aplicam corretamente por receio de hipo noturna , as vezes fracionamos tres vezes ao dia para diminuir os picos e daí abaixa a adesão por aumentar o número de aplicações .</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, A maioria das crianças que tem recurso financeiro ou melhor nível sócio econômico entram com ação judicial para conseguir o que querem , porém , os mais humildes , que tem até receio de entrar na justiça ficam com NPH e seringas , tem município da micro região ainda usando seringa de 100u com agulha longa de 12,7 . Então se o MS incorporar esses análogos , todas as crianças estarão com canetas , agulhas e insulina de melhor qualidade independente da classe social</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
27/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar. Importante para o controle de glicemias pre prandiais e estabilidade glicêmico nas 24 hiras</p> <p>2ª - Sim, Necessidades menores de doses de correção já que as glicemias pre prandiais ficam mais controladas</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. São insulinas mais seguras, com menos variabilidade glicêmica</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Essas insulinas análogo poderiam ser mais viável economicamente, ser retirado totalmente os impostos.</p> <p>4ª - Sim, Quanto menos morbidade, menor custo, portanto se oferecermos qualidade das insulinas, teremos menos morbidez e isto impacta muito positivo na economia.</p> <p>5ª - Sim, A recomendação da Comitê, não foi realizada por pessoas capazes e que convivem com a morbidez dos diabéticos, portanto, é uma recomendação frágil...vamos fazer esta avaliação com os especialistas da área: Endocrinologistas!</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Discordo totalmente. Sou diabética tipo 1 e sempre usei nph, insulina fornecida, mas sempre tive um controle péssimo, hipoglicemias severas devido aos picos que a nph apresenta. Hoje depois de cansar de viver dessa forma resolvi me matar de trabalhar para não morrer de hipoglicemia. E estou usando basaglar, insulina ótima, similar a Lantus so que bem mais em conta. Quase o mesmo preço que a nph. Acho que o sus deveria sim incorporar as análogas sejam elas, novorapid, humalog ou ate a basaglar. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os análogos de insulina são muito importantes para pacientes com diabetes tipo 1, porque reduzem risco de hipoglicemia grave. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Sim, E indicada para pacientes com hipoglicemias graves pois evita- se assim complicações decorrentes , inclusive aumento da mortalidade 3ª - Sim, Do ponto de vista econômico, claro haverá diminuição de gastos com diminuição das complicações tanto agudas quanto crônicas Além disso do ponto de vista do trabalho com menor ausência do trabalhador com diabetes 4ª - Sim, Analisando os fatores expostos existe realmente um custo efetivo muito positivo 5ª - Sim, Temos que enfatizar a melhoria também da qualidade de vida do paciente com Diabetes Mellitus1	
28/01/2019	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Modificação do atual PCDT para o DM1 no SUS: estabelecer linha decuidado para pessoas com DM1 que permita melhora do controle glicêmico, redução das hipoglicemias graves e noturnas e maior qualidade de vida. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. DM-1 deve ser tratado com análogos 2ª - Não 3ª - Sim, Não há economia qd se trata na qualidade do tratamento 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas análogas de longa duração podem ser de grande utilidade para alguns indivíduos com DM1, especialmente aqueles que tem muitos e graves episódios de hipoglicemia. A redução desses episódios diminui variabilidade glicêmica, melhorando o controle glicêmico.</p> <p>2ª - Sim, Segue em anexo texto oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes</p> <p>3ª - Sim, Segue em anexo texto oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes</p> <p>4ª - Sim, O tratamento de 100% da população elegível, sugerida pela SBD, representaria um valor incremental no primeiro ano de R\$ 255,2 milhões, R\$ 385,8 milhões no segundo ano e R\$ 2,2 bilhões no quinto ano;</p> <p>5ª - Sim, Devemos considerar também o impacto positivo na qualidade de vida dos indivíduos que usam análogos de insulina.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A experiência clínica e as evidências científicas demonstram a necessidade de incorporação deste recurso terapêutico para atender às necessidades de pacientes que estão em uso de insulino terapia intensiva otimizada com as insulinas análogas de ação rápida e a insulina humana NPH e que apresentam elevada incidência de hipoglicemias graves e noturnas. Este é o subgrupo de pacientes com DM1 que mais se beneficia do uso de insulinas análogas de ação prolongada (insulinas análogas basais, AnB), tendo em vista que as insulinas AnB têm demonstrado redução do risco de hipoglicemias graves e noturnas</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Sim,</p> <p>4ª - Sim,</p> <p>5ª - Sim,</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As insulinas distribuídas pelo SUS não conseguem controlar plenamente o DM que é doença crônica levando a complicações letais. Além disso, por não terem esta ilidade de ação, não fornecem qualidade de vida aos doentes, por exemplo, com muitas hipoglicemias.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, As complicações crônicas da doença causam um impacto econômico bem maior. É análise de custo/benefício.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Deve ser oferecida aos pacientes com tipo I e hipoglicemia</p> <p>2ª - Sim, Deve ser oferecida aos pacientes com tipo I e hipoglicemia</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Já é passada a hora de fornecerem medicamentos mais inovadores, meu filho é insulino dependente desde os 10 anos de idade. Acho que a utilização das insulinas de ação prolongada proporciona melhorias inumeráveis na qualidade de vida do paciente.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Com certeza irá impactar no orçamento das esferas envolvidas. Porém se os recursos forem administrados e planejados adequadamente, creio não se tratar de um "bicho de sete cabeças", é perfeitamente ajustável.</p> <p>5ª - Não</p>	
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O uso de insulina análoga além de mais segura , fornece uma melhor qualidade de vida ao paciente DM1.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/01/2019	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Esse tipo de insulina vai proporcionar muita qualidade de vida aos pacientes 2ª - Sim, Comecei a usar a 1 ano minha qualidade de vida melhorou muito 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/01/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Alguns pacientes apresentam uma grande labilidade sendo imprescindível o uso de análogos de longa ação 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A Associação de Diabetes Juvenil, mais conhecida por ADJ Diabetes Brasil, foi fundada em 10 de março de 1980. É uma entidade não governamental, sem fins lucrativos, legalmente registrada no Registro Civil de Pessoas Jurídicas. Promove educação em diabetes para pacientes, familiares, profissionais de saúde e comunidade. Atende gratuitamente as pessoas com todos os tipos de diabetes, de qualquer faixa etária e classe socioeconômica. Oferece um trabalho integrado realizado por uma equipe multidisciplinar. A ADJ destaca que é favorável à incorporação das insulinas análogas de ação prolongada no SUS, sendo desfavorável ao posicionamento da Conitec, pois estas efetivamente levam a uma menor variabilidade glicêmica, diminuem os episódios de hipoglicemia, gerando mais adesão ao tratamento, menores complicações do diabetes e mais qualidade de vida para todos que são contemplados com esta terapêutica. Por isso, endossa o posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes.</p> <p>CONTRIBUIÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA À CONSULTA PÚBLICA Nº 81/2018 Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) Subscrita pela ADJ Diabetes Brasil, ANAD e FENAD “INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO PROLONGADA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1”</p> <p>CONTEXTO Este documento é a contribuição técnico-científica da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e subscrita pelas entidades representativas de pacientes (ADJ Diabetes Brasil ANAD e FENAD) à Consulta Pública nº 81 da CONITEC, de 29 de Dezembro de 2018, sobre a solicitação para análise da evidência científica disponível quanto à eficácia, segurança e impacto orçamentário das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), de autoria da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) e visando sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS). A experiência clínica e as evidências científicas demonstram a necessidade de incorporação deste recurso terapêutico para atender às necessidades de pacientes que estão em uso de insulino terapia intensiva otimizada com as insulinas análogas de ação rápida e a insulina humana NPH e que apresentam elevada incidência de hipoglicemias graves e noturnas. Este é o subgrupo de pacientes com DM1 que mais se beneficia do uso de insulinas análogas de ação prolongada (insulinas análogas basais, AnB), tendo em vista que as insulinas AnB têm demonstrado redução do risco de hipoglicemias graves e noturnas.</p> <p>1-3 Entre as considerações finais do Relatório de Recomendação da CONITEC encontra-se a afirmação que o efeito mais proeminente das insulinas AnB é sobre o controle das hipoglicemias graves e noturnas.</p> <p>3 Após este passo terapêutico aqueles pacientes que persistem apresentando hipoglicemias graves e noturnas com o uso de insulinas análogas de ação rápida e insulinas AnB podem ser beneficiados com outra modalidade de insulino terapia, como o sistema de infusão contínua de insulina (SICI, bomba de insulina), já apontado em diretrizes da SBD1 e de outras sociedades científicas.</p> <p>2,4,5 A SBD entende, recomenda e reforça que a evolução terapêutica deve ser seguida e prescrita com base em indicações específicas e visando a otimização dos recursos do SUS, e enfatiza que a indicação de primeira linha para esta modalidade são as crianças abaixo de seis anos. As contribuições da SBD subscritas pela ADJ Diabetes Brasil, ANAD e FENAD são relatadas abaixo.</p> <p>1. CONDIÇÃO CLÍNICA O DM1 resulta da destruição das células β pancreáticas, acomete entre 5 a 10% do total de pessoas com diabetes e o Brasil ocupa o terceiro lugar no ranking mundial de frequência de crianças e adolescentes com DM1.</p> <p>5 Geralmente, é diagnosticado na infância e adolescência e não há medidas de prevenção ao diagnóstico de DM1. Dois estudos multicêntricos de DM1 realizados no Brasil demonstraram que menos de 13% de pacientes atendidos em unidades secundárias e terciárias do SUS</p>	

apresentam controle glicêmico adequado.^{6,7} Outros dados alarmantes sobre a assistência às pessoas com DM1 no Brasil são: 1) diferenças dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) entre os indivíduos de classes sociais alta, média, baixa e muito baixa, respectivamente 8,7%, 9,2%, 9,3% e 9,7%⁸ denotando a significativa desigualdade em relação ao controle glicêmico; e a disponibilização diferente de insulinas análogas rápidas e insulinas AnB entre as diferentes regiões do Brasil.⁹ Estas diferenças sociais e regionais podem ser solucionadas através de ações pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. A hipoglicemia é a principal complicação aguda e o principal evento adverso relacionado à insulino-terapia. É considerada, também, como uma das principais barreiras para a melhora do controle glicêmico. Atualmente é classificada em três níveis: nível 1 (<70 mg/dL – alerta), nível 2 (<54 mg/dL – causam redução dos sintomas e predizem episódios graves, arritmias cardíacas e mortalidade) e hipoglicemias graves (requer ajuda de terceiros, risco de evolução para coma ou convulsão).¹⁰ As hipoglicemias noturnas acontecem no período da madrugada, geralmente entre 0h00 e 6h00, associam-se mais frequentemente às hipoglicemias graves e podem ser auto referidas, mensuradas por glicosímetros ou por monitorização contínua da glicose. Giorda e colaboradores¹¹ demonstraram que a incidência de hipoglicemias graves, em adultos com DM1, é de 0,49 (0,40-0,60) eventos/indivíduo-ano e que é mais elevada em pacientes com hipoglicemias graves prévias (3,71; 2,28-6,04), neuropatia autonômica (4,16; 2,14-8,05), longa duração do DM (> 20 anos, 2,96; 1,60-5,45) e em uso de vários medicamentos (1,24; 1,13-1,36). Lung e colaboradores¹² analisaram dados do Swedish National Diabetes Register e demonstraram que um evento prévio de hipoglicemia grave estava associado ao aumento significativo na mortalidade após um evento cardiovascular, com taxas de risco estimadas de 1,79 (IC 95% 1,37-2,35) no primeiro mês e 1,25 (IC 95% 1,02-1,53) após um mês. Os pacientes com antecedente de hipoglicemia grave tinham uma estimativa de risco de mortalidade em cinco anos de 52,4% (IC 95% 45,3-59,5) e 39,8% (IC 95% 33,4-46,3), respectivamente, para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Em relação às possíveis alterações neurológicas causadas por episódios repetitivos de hipoglicemias graves, Deary e colaboradores¹³ demonstraram que indivíduos com DM1 e antecedente de hipoglicemia grave apresentam um declínio leve, porém significativo, dos escores de QI, em comparação com grupo controle. Perros e colaboradores¹⁴ compararam as imagens de ressonância magnética de 11 pessoas com DM e história prévia de pelo menos cinco episódios de hipoglicemias graves, com as imagens de 11 pacientes com DM1 e sem história prévia de hipoglicemias graves. Os autores identificaram atrofia cortical em aproximadamente 50% daqueles com antecedente de hipoglicemias graves ($p < 0,05$). As hipoglicemias graves com convulsões predizem alterações cognitivas em crianças com diagnóstico de DM^{15,16} e o diagnóstico precoce de DM1 também denuncia alterações cognitivas.¹⁶ Em relação às hipoglicemias noturnas, dados de Jauch-Chara¹⁷ identificaram sensibilidade específica da consolidação da memória durante o sono aos episódios de hipoglicemias leves e de curta duração (experimentais). Este efeito pode comprometer o processamento da memória em pessoas com DM1 propensas aos episódios de hipoglicemia noturna. É importante ressaltar que as hipoglicemias noturnas geralmente são mais prolongadas, quando comparadas às hipoglicemias experimentais e podem comprometer de maneira mais pronunciada a consolidação da memória das pessoas com DM1. Segundo

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Bahia e colaboradores¹⁸; a frequência de hipoglicemias é elevada entre os pacientes com DM1 atendidos em três centros públicos de referência no tratamento do DM1: 96% apresentavam hipoglicemias sintomáticas, 68% com hipoglicemias noturnas e 34,8% com hipoglicemias graves. Entre os pacientes com hipoglicemias graves e noturnas, a maioria apresentava estas hipoglicemias em uma frequência mensal ou uma vez a cada três meses; as hipoglicemias noturnas em frequência diária ou semanal em 38% e as hipoglicemias graves em 26%.Recentemente (2018), outros dados brasileiros sobre hipoglicemias foram demonstrados por Lamounier e associados em 276 pacientes com DM1 seguidos por quatro semanas¹⁹: 25,7% e 54% apresentaram pelo menos um episódio de hipoglicemia grave e noturna, respectivamente. Houve necessidade de internação por hipoglicemia grave em 5,2% dos pacientes, com maior frequência entre aqueles acima de 65 anos.Dados da Finlândia²⁰ referentes à visitas hospitalares e centros secundários de saúde por episódios de coma hipoglicêmico entre 2000 e 2009, com 75.682 pacientes com DM1 e DM2 em início de tratamento com insulinas NPH, glargina U100 e detemir, mostraram que o risco ajustado de idas aos hospitais e centros secundários da saúde foi 21,7% menor para usuários de insulina detemir e 9,9% menor para usuários de insulina glargina U100, quando comparados à insulina NPH. O risco de recorrência de coma hipoglicêmico foi 36,3% menor para detemir, comparada à NPH. A insulina detemir apresentou risco menor de primeiro evento de hipoglicemia grave (13,1% menor, p=0,034) e de eventos recorrentes (29,6% menor, p=0,021) quando comparada à insulina glargina U100.Os custos diretos associados ao tratamento do DM1 no Brasil foram estimados entre 2008 e 2010 no SUS e totalizaram US\$ 1.319 por paciente: o uso de insulina, insumos para aplicação e monitoramento domiciliar da glicemia capilar representaram 52,8% desses custos (US\$ 696 por paciente). Estes custos foram calculados com a disponibilização de insulinas humanas NPH e regular e insulinas análogas de ação rápida e insulinas AnB, em unidades de saúde pública de nível terciário e secundário.²¹ Outro ponto importante é que 47,5% dos pacientes do estudo multicêntrico brasileiro em DM1⁷ apresentavam HbA1c > 9%, aumentando significativamente o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares²² que elevam os custos com o tratamento e comprometem a qualidade de vida.Portanto, há necessidade de se elaborar uma linha de cuidado para pessoas com DM1 que tenha como objetivo não apenas melhorar os níveis de HbA1c mas que vise, sobretudo, a redução dos episódios de hipoglicemias, principalmente, graves e noturnas; e que contemple as necessidades de cada paciente, em esquema individualizado de insulino terapia intensiva. Certamente, essa ação resultará em melhor utilização dos recursos do SUS.1.1 Tratamento recomendadoO esquema basal-bolus é a forma de terapia insulínica intensiva que tenta simular o padrão secretório fisiológico de insulina através de múltiplas doses de insulina (MDI) com a utilização das de ação rápida (bolus, insulina humana regular e insulinas análogas de ação rápida). O esquema MDI mimetiza a secreção fisiológica de insulina, inexistente entre pacientes com DM1, em resposta à alimentação e para corrigir hiperglicemias identificadas pela automonitorização glicêmica.As insulinas basais podem ser classificadas de acordo com o seu tempo de ação em: intermediária (requer duas a quatro aplicações ao dia, insulina humana NPH), longa (aplicação uma vez, glargina U100; ou duas vezes ao dia detemir) ou ultralonga (basal uma vez ao dia, degludeca e glargina U300) para cobrir a necessidade de insulina no período entre as alimentações e o sono. Todas as insulinas citadas estão disponíveis no Brasil.Conforme demonstrado no Relatório de Recomendação da CONITEC, as</p>	

insulinas AnB de longa ação e ultralonga apresentam perfis farmacocinéticos diferentes.³ Os pacientes com DM1 diferem, também, quanto aos padrões secretórios hormonais, contrarreguladores da insulina e quanto às respostas à insulina, exercícios, estresse, alimentação, etc. Insulinas basais com perfis farmacocinéticos diferentes são úteis para atender às necessidades de individualização do tratamento dos pacientes com DM1. O PCDT do DM1 foi atualizado recentemente, à época da incorporação da insulina análoga de ação rápida no SUS. Estas insulinas reduzem o risco de hipoglicemias graves e noturnas em 32% e 45%, respectivamente, em comparação com a insulina humana regular.²³ Assim, o tratamento de primeira linha de pacientes com DM1 no SUS é o uso da insulina humana NPH associado à insulina análoga de ação rápida ou insulina humana regular. No entanto, uma parcela de pacientes mantém tendência a hipoglicemias graves e noturnas, associadas à variabilidade decorrente dos picos de ação da insulina humana NPH. As insulinas AnB de ação longa e ultralonga não apresentam picos de ação, o que representa uma grande vantagem e benefício adicional pela menor frequência de hipoglicemia em comparação à insulina humana NPH disponibilizada pelo SUS, principalmente em pacientes com antecedentes de hipoglicemia noturna e grave.²⁴ A SBD sugere que o uso de insulinas AnB de ação longa poderia consistir o tratamento de segunda linha para esses pacientes. A subdivisão das insulinas AnB em ação longa (glargina U100, detemir) e ultralonga (glargina U300 e degludeca) permite a inserção de uma terceira linha de tratamento: substituição do uso da insulina AnB de ação longa por insulina AnB de ação ultralonga, para os pacientes que persistam apresentando hipoglicemias graves e noturnas. O uso de SICI (sistema de infusão contínua de insulina, bomba de insulina) é outra alternativa terapêutica para esses pacientes e pode consistir no tratamento de quarta linha. A SBD recomenda, veementemente, o SICI como primeira linha de tratamento de crianças com DM1 e idade < 6 anos devido à necessidade de doses muito pequenas de insulina basal e bolus.¹ A sugestão da SBD, de modificação do atual PCDT/CONITEC/MS para o DM1 no SUS, representa uma estratégia para a padronização terapêutica em todo o Brasil, com coerência científica e econômica, que deverá atender às necessidades dos pacientes com DM1 e, com potencial de redução de Medidas Judiciais (MJ), como já demonstrada por Miranda e Pedrosa²⁵ em relação ao uso de SICI no SUS do DF, que ainda são frequentes e impõem impacto financeiro importante para as secretarias de saúde estaduais e municipais.² A TECNOLOGIAAs insulinas AnB de ação prolongada foram devidamente apresentadas com suas diferenças estruturais, farmacocinéticas e farmacodinâmicas no documento em apreciação pela CONITEC e alvo de avaliação desta consulta pública. As insulinas AnB de ação longa têm custo de aquisição menor quando comparadas às de ação ultralonga. De acordo com a Base de Preços em Saúde – Ministério da Saúde, o menor preço identificado para a insulina glargina U100 foi R\$ 20,11, para detemir R\$ 54,16, para degludeca R\$ 77,69 e para glargina U300 92,82, acesso em: <http://bps.saude.gov.br>. Em estudos publicados recentemente as insulinas AnB de ação longa e ultralonga apresentam um risco menor de hipoglicemias graves e noturnas, quando comparadas à insulina humana NPH; e a insulina AnB de ação ultralonga, degludeca, apresenta uma redução adicional do risco de hipoglicemias noturnas quando comparada à insulina glargina U100.^{26, 273.} ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA solicitação da SES/MG para reanálise da Recomendação nº 114/2014 da CONITEC foi atendida por meio da busca e análise de evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança relacionadas ao uso das insulinas AnB ação prolongada

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>(glargina U100, detemir e degludeca) para pessoas com DM1. Vale ressaltar que a insulina AnB de ação ultralonga, degludeca, foi englobada como ação prolongada pela SES/MG. Os estudos incluídos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados ou de estudos observacionais nos quais uma das insulinas AnB tenha sido utilizada para o tratamento do DM1. Também foram incluídos dois estudos com dados provenientes de duas coortes e um estudo transversal para atender a solicitação do Plenário da CONITEC quanto ao acréscimo de estudos de mundo real com dados brasileiros.^{28,29}</p> <p>1 Evidência clínica Em relação à HbA1c os resultados são divergentes entre as diferentes insulinas AnB, com redução igual ou maior (0,33 a 0,40%) da HbA1c com a insulina glargina U100 comparada à insulina humana NPH. A insulina detemir apresentou redução inferior da HbA1c quando comparada à insulina humana NPH variando entre 0,16% e 0,36%, sendo utilizada uma ou duas vezes ao dia. A insulina degludeca e a insulina humana NPH não apresentaram diferenças na redução dos níveis de HbA1c.³ Nos estudos comparativos entre as insulinas glargina U100 e detemir, detemir e degludeca, glargina U100 e degludeca, não foi demonstrada diferença significativa na redução dos níveis de HbA1c.³ Os estudos com dados brasileiros de mundo real demonstraram uma diferença média significativa da HbA1c de 0,23% (p=0,01) e 0,31% (p=0,024%), nas coortes de seis meses²⁸ e de 18 meses, respectivamente²⁹. O percentual de pacientes que atingiu controle glicêmico foi 30% (6 meses) e 24% (18 meses)³. Ressalte-se que esses percentuais são bem maiores que a média nacional de bom controle.^{6,7} Como a redução dos níveis de HbA1c é relativamente pequena na maioria dos estudos com insulinas AnB, a SBD entende que esse parâmetro não deve ser o principal a ser considerado na indicação adequada do uso de insulina AnB. Em relação às hipoglicemias graves, as revisões sistemáticas que compararam a insulina humana NPH e glargina U100 demonstraram ausência de diferença em dois estudos^{26,31} e redução no número de episódios de hipoglicemias graves (diferença média -0,58; (IC - 0,99; -0,16) favorável à insulina glargina U100 em um estudo³². Dois estudos demonstraram um risco menor de episódios de hipoglicemia grave com a insulina detemir (Odds Ratio 0,25; IC 0,20; 0,31 e 0,62; IC 0,42; 0,91) comparada à insulina humana NPH.^{26,31} A insulina degludeca não demonstrou risco menor de hipoglicemias graves quando comparada à insulina humana NPH.²⁶ Os estudos comparativos entre as insulinas glargina U100 e detemir demonstraram resultados conflitantes quanto à taxa de episódios de hipoglicemias graves.^{26,31} Nos estudos comparativos entre as insulinas glargina U100 e degludeca e detemir versus degludeca não houve diferenças significativas entre as taxas de hipoglicemia grave. No entanto, em dois dos três estudos incluídos foi demonstrado que a insulina degludeca está associada a uma taxa menor de hipoglicemias noturnas (0,73; IC 0,65; 0,82 e 0,74; IC 0,68; 0,81) quando comparada à insulina glargina U100.^{33,34} Vale ressaltar que a maioria dos estudos incluídos nestas sete revisões sistemáticas utiliza como critério de exclusão a presença de hipoglicemia graves no período que antecede o estudo. Nos estudos nacionais de mundo real foi demonstrada a redução de hipoglicemias auto referidas em 26 e 51% dos pacientes após seis e 18 meses de acompanhamento, respectivamente. Os dados obtidos quanto à frequência de hipoglicemias graves não foram valorizados pelos autores devido à metodologia.^{28,29} A SBD considera que os estudos, por serem dados obtidos no cenário da saúde pública brasileira, têm magnitude relevante.</p> <p>4. ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO O relatório da CONITEC apresenta a análise de impacto orçamentário (AIO) da potencial incorporação no SUS de insulinas AnB para o tratamento de pessoas com</p>	

DM1. Foram avaliados três cenários populacionais: epidemiológico estimado, demanda registrada de NPH no SUS e com base na experiência do estado do Paraná, que já fornece AnB por protocolo clínico. A SBD fez algumas considerações sobre a AIO, descritas a seguir: 4.1 População elegível No cenário epidemiológico estimado, considerou-se elegível para uso de insulinas AnB toda a população estimada com DM1 (9,5% do total estimado pelo VIGITEL 2017), o que totalizaria 2.241.955 de pessoas em 2019.- A SBD entende que as insulinas AnB devem ser prescritas preferencialmente para pessoas com DM1 que apresentem um mau controle metabólico com insulina NPH e análogos rápidos, principalmente, para aquelas com episódios de hipoglicemias graves. O recente estudo brasileiro HAT (The Hypoglycemia Assessment Tool study, HAT study)¹⁹ teve como objetivo determinar a proporção de pacientes com eventos hipoglicêmicos e caracterizar a consciência e o medo da hipoglicemia dos pacientes com DM1 e DM2 tratados com insulina. O HAT foi realizado em 21 centros de tratamento do diabetes no SUS, com uma análise retrospectiva de seis meses e prospectiva de quatro semanas. Durante o período prospectivo, dentre 276 pacientes com DM1 avaliados, 25,7% apresentaram ao menos um episódio de hipoglicemia grave, com taxa de incidência de 9,8 episódios/pacientes/ano, avaliada como alta, e necessidade de hospitalização em 5,2% desse grupo.¹⁹- A SBD, conclui que, considerando-se a prevalência de pacientes com hipoglicemias graves e aplicando sobre a população estimada no relatório da CONITEC (2.241.955 pacientes), o número aproximado de pacientes elegíveis para uso de insulina AnB seria de 576.172. Ressalte-se que número é bem maior do que a população estimada com base na extrapolação do cenário do estado do Paraná para todo o país (179.988 em 2019 e 184.550 em 2023).^{3,194.2} Dose de insulina A dose diária de insulina é um importante parâmetro para estimativa da quantidade de frascos de insulina necessária para AIO. A utilização da dose de 40 UI/dia de insulina basal como parâmetro foi baseada em ferramenta disponibilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS)³⁵ que auxilia o monitoramento da utilização de medicamentos e pesquisas em todas as áreas terapêuticas, porém não há descrição de diferenciação entre as doses para pessoas com DM1 e DM2, populações que sabidamente utilizam doses bem diferentes. A dose total diária de insulina recomendada pelas diretrizes da SBD1 e pelo PCDT do DM1 do Ministério da Saúde³⁶ é de 0,5-1,2 UI/Kg/dia, sendo 40-60% do total diário de insulinas basais. Considerando-se um adulto de 70 Kg, a dose média seria de 0,85 UI/Kg/dia (50% insulina basal), ou seja, 29,75 UI/dia. Ressalte-se que grande parte da população de pessoas com DM1 são crianças que utilizam doses sabidamente menores. A SBD considera que essa indicação, de distribuição da dose total entre insulinas rápidas e basais, é extremamente relevante para o melhor controle glicêmico, pois minimiza a ocorrência de hipoglicemias graves e noturnas resultantes de doses elevadas de insulinas basais (NPH ou insulina AnB) e otimiza o controle das hiperglicemias pós-prandiais (bolus de insulinas rápidas).^{4.3} Preço de análogos de insulina basais Em relação ao custo das insulinas AnB, foram utilizados os menores preços encontrados para aquisições feitas pelo governo federal. Por não ter sido encontrado nenhum registro para a insulina AnB glargina U100, marca Basaglar®, que é o de menor preço no mercado (R\$ 30,39 por frasco de 3 mL com aplicador), utilizou-se o valor estabelecido pela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). É válido mencionar que as negociações de compras governamentais potencialmente reduzem significativamente o preço de aquisição, como ocorreu no estado do Paraná: custo unitário de R\$ 24,05 por frasco da insulina AnB glargina U100 Considerando-se as premissas acima, foi conduzida outra AIO

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p> pelo Departamento de Epidemiologia, Farmacoeconomia e Saúde Pública da SBD, a partir da população elegível de pacientes com DM1 com hipoglicemias graves + dose média diária, segundo o PCDT de DM1/MS + menor preço entre as insulinas AnB (Tabelas 1 e 2):Tabela 1-População brasileira de DM1 e população elegível para uso de insulina AnBPOPULAÇÃO ELEGÍVEL20192020202120222023População DM12.241.9552.259.1162.275.7792.291.8982.307.429População DM1 com hipoglicemias graves (25,7%)18576.182580.593584.875589.018593.009Tabela 2-Impacto orçamentário da incorporação de insulina AnB para população elegível em cinco anosANÁLOGOS BASAIS(frasco 3mLcom aplicador)50% da população elegível(R\$)75% da população elegível(R\$)100% da população elegível(R\$)100% da população elegível(R\$)100% da população elegível(R\$)TOTALCINCO ANOSGlargina(preço do estado do Paraná)255.248.819385.803.924518.199.430521.869.758525.406.1982.206.528.129A avaliação da SBD não contemplou a aplicação das taxas de difusão da tecnologia conforme o relatório da CONITEC, apenas a incorporação de 50% no primeiro ano, 75% no segundo ano e 100% nos anos subsequentes.Com a insulina AnB de menor preço, a AIO aponta um valor incremental no primeiro ano de R\$ 255,2 milhões, R\$ 385,8 milhões no segundo ano e R\$ 2,2 bilhões em cinco anos.A SBD alerta para outro dado muito relevante: se TODA população elegível for contemplada para o uso de insulina AnB, o número de pacientes que obtém esse tipo de insulinas através de MJ tenderia a diminuir significativamente e minimizaria o gasto governamental atual com aquisição de insulina AnB a preço muito mais elevados do que os valores obtidos através de processos licitatórios e negociados em compras centralizadas.5. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO As insulinas biossimilares são consideradas alternativas às moléculas originais, mais caras, que poderiam aumentar a competitividade no mercado e proporcionar mais acesso aos pacientes. A SBD é favorável à introdução de insulinas biossimilares na saúde pública brasileira, desde que sejam cumpridas as necessidades estabelecidas por órgãos regulatórios demonstrando qualidade, eficácia e segurança semelhantes aos produtos de referência. O Posicionamento Oficial da SBD No 01/2018, INSULINAS BIOSSIMILARES NO TRATAMENTO DO DIABETES está disponível no site www.diabetes.org.br. 6. IMPLEMENTAÇÃO A SBD está disponível, através de todos os seus Departamentos Científicos, a colaborar para eventuais modificações no atual PCDT do Tratamento do DM136, em conjunto com a CONITEC/MS, para atender as necessidades destes pacientes, considerando os parâmetros de eficácia, segurança e impacto orçamentário.7. CONSIDERAÇÕES FINAISDiante de toda a exposição, a SBD recomenda, juntamente com as instituições representativas dos pacientes brasileiros, ADJ Brasil, ANAD e FENAD, a incorporação das insulinas AnB de ação prolongada para uso no SUS.A indicação principal compreende os pacientes com DM1 que apresentem hipoglicemias graves com frequência elevada (&#61619;1 episódio/mês), que correspondem a aproximadamente 25% do total de pacientes com DM1 no Brasil.Em relação à AIO, o tratamento de 100% da população elegível, sugerida pela SBD, representaria um valor incremental no primeiro ano de R\$ 255,2 milhões, R\$ 385,8 milhões no segundo ano e R\$ 2,2 bilhões em cinco anos.Novamente, a SBD disponibiliza todo o quadro de especialistas que compõem os seus diversos Departamentos Científicos, visando o suporte e a colaboração técnico-científica para a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada no SUS, como também, compor parceria para auxiliar o monitoramento e os resultados clínicos do tratamento. 8. REFERÊNCIAS1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Disponível em: </p>	

www.diabetes.org.br2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. Vol. 39. 2016.3. Ministério da Saúde - Relatório de Recomendação da CONITEC: insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1, Dezembro de 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_InsulinasAnalogas_AcaoProlongada_DM1_CP81_2018.pdf4. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. European Society for Pediatric Endocrinology et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Pediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1653-62.5. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas 8th ed*, 2017. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/>. Acesso em: 14 de janeiro de 2019.6. Mendes AB, Fittipaldi JA, Neves RC, et al. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol*. 2010; 47(2):137-45.7. Gomes MB, Coral M, Cobas RA et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: A nationwide multicenter study in Brazil. *Diab Res and Clin Pract* 2012, 97:63-70.8. Gomes MB, de Mattos Matheus AS et al. Economic status and clinical care in young type 1 diabetes patients: a nationwide multicenter study in Brazil. *Acta Diabetol*. 2013; 50(5):743-52.9. Gomes MB, Cobas RA, Matheus AS et al. Regional differences in clinical care among patients with type 1 diabetes in Brazil: Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. *Diabetol Metab Syndr*. 2012; 4:44.10. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 2017; 40:155–157.11. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S et al. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol*. 2015 Oct;52(5):845-53.12. Lung TW, Petrie D, Herman WH et al. Severe hypoglycemia and mortality after cardiovascular events for type 1 diabetic patients in Sweden. *Diab Care*. 2014 Nov;37(11):2974-81.13. Deary IJ, Crawford JR, Hepburn DA, et al. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes*. 1993; 42(2):341–4.14. Perros P, Deary IJ, Sellar RJ, et al. Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1997; 20(6):1013–8.15. Kaufman FR, Epport K, Engilman R, et al. Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *J Diabetes Complications*. 1999; 13(1):31–8.16. Rovet JF, Ehrlich RM, Czuchta D. Intellectual characteristics of diabetic children at diagnosis and one year later. *J Pediatr Psychol*. 1990; 15:775–88.17. Jauch-Chara K, Hallschmid M, Gais S et al. Hypoglycemia during sleep impairs consolidation of declarative memory in type 1 diabetic and healthy humans. *Diab Care*. 2007 Aug;30(8):2040-5.18. Bahia L, Kupfer R, Momesso D et al. Health-related quality of life and utility values associated to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus treated in the Brazilian Public Health System: a multicenter study. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Jan 28; 9:9.19. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10:83.20. Haukka J, Hoti1 F, Erästö1 P et al. Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with

selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Dec;22(12):1326-35.21. Cobas R, Ferraz M, Matheus AS et al. The cost of type 1 diabetes: a nationwide multicentre study in Brazil. *Bull World Health Organ.* 2013; 91:434–440.22.22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329:977-986.23. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2019 Jan 3; 11:2.24. Kristensen PL, Tarnow L, Bay C, et al.. Comparing effects of insulin analogues and human insulin on nocturnal glycaemia in hypoglycaemia-prone people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2017 May;34(5):625-631. doi: 10.1111/dme.13317. Epub 2017 Feb 14.25. Miranda LG, Pedrosa HC, Falleiros RKMM, Oliveira RM, Tolentino M, Casulari LA. Evaluation of diabetic patients after three month use of continuous subcutaneous insulin infusion, dispensed by a protocolled form at outpatient reference clinic of Taguatinga Regional Hospital. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59/1.26. Dawoud D, O'Mahony R, Wonderling D, et al. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2018 Feb;21(2):176–84.27. Lane W, Bailey TS, Gerety G et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jul 4;318(1):33-44.28. Marra LP, Araújo VE, Oliveira GC, et al. The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with Type I diabetes in Brazil: findings and implications. *Journal of Comparative Effectiveness Research [Internet].* 2017 Sep [cited 2018 Dec 10];6(6):519–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2896008529>. Oliveira GCC de. Efetividade clínica comparativa do análogo de Insulina Glargina com Insulina NPH para tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 [Internet]. UFMG; 2015 [cited 2018 Dec 10]. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/BUOS-ASXNF730>. Almeida PHRF; Silva TBC; Lemos LLP et al. IS INSULIN THERAPY IMPORTANT FOR THE QUALITY OF LIFE OF DIABETICS? In: Quality of life and cost-utility analysis of patients with Type I Diabetes Mellitus, users of the analog Glargine [Internet]. Conference: Health Technology Assessment international - HTAi 2018At: Canada - Vancouver; 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/326539915_IS_INSULIN_THERAPY_IMPORTANT_FOR_THE_QUALITY_OF_LIFE_OF_DIABETICS31. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed) [Internet].* 2014;349(oct):1–13. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5459.long32>. Marra LP, Araújo VE, Silva TBC, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Therapy.* 2016;7(2).33. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetologica [Internet].* 2018;55(5):429–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1107-1.34>. Liu W, Yang X, Huang J. Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
--------------	-----------------	---------------------------	------------

Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials. International Journal of Endocrinology [Internet]. 2018;2018:1–10. Disponível em:: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/8726046/35>. WHO. Disponível em: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/36. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de G e I de T em S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabete Melito Tipo 1 [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2018 Oct 24]. p. 36. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>.37. Optimal Therapy Recommendations, for the Prescribing and Use of Insulin Analogues. Insulin Analogue Therapy for Diabetes Management [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 25]. Disponível em:: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/compus_IA_OT_rec_report.pdf38. Scottish Medicines Consortium (SMC). Insulin glargine 300 units/mL solution for injection in a pre-filled pen (Toujeo®). SMC No. (1078/15). [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 29]. Disponível em:: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1860/insulin_glargine__toujeo_solostar__abbreviated_final_july_2015_for_website.pdf

2ª - Sim,

[Clique aqui](#)

3ª - Não

4ª - Sim,

[Clique aqui](#)

5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As discordâncias da Sociedade Brasileira de Diabetes, subscritas pela ADJ Diabetes Brasil, ANAD e FENAD, estão explicitadas nos itens evidências clínicas, impacto orçamentário e outras contribuições.</p> <p>2ª - Sim, CONTEXTOEste documento é a contribuição técnico-científica da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e subscrita pelas entidades representativas de pacientes (ADJ Diabetes Brasil ANAD e FENAD) à Consulta Pública nº 81 da CONITEC, de 29 de Dezembro de 2018, sobre a solicitação para análise da evidência científica disponível quanto à eficácia, segurança e impacto orçamentário das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), de autoria da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) e visando sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS). A experiência clínica e as evidências científicas demonstram a necessidade de incorporação deste recurso terapêutico para atender às necessidades de pacientes que estão em uso de insulino terapia intensiva otimizada com as insulinas análogas de ação rápida e a insulina humana NPH e que apresentam elevada incidência de hipoglicemias graves e noturnas. Este é o subgrupo de pacientes com DM1 que mais se beneficia do uso de insulinas análogas de ação prolongada (insulinas análogas basais, AnB), tendo em vista que as insulinas AnB têm demonstrado redução do risco de hipoglicemias graves e noturnas.1-3 Entre as considerações finais do Relatório de Recomendação da CONITEC encontra-se a afirmação que o efeito mais proeminente das insulinas AnB é sobre o controle das hipoglicemias graves e noturnas.3 Após este passo terapêutico aqueles pacientes que persistem apresentando hipoglicemias graves e noturnas com o uso de insulinas análogas de ação rápida e insulinas AnB podem ser beneficiados com outra modalidade de insulino terapia, como o sistema de infusão contínua de insulina (SICI, bomba de insulina), já apontado em diretrizes da SBD1 e de outras sociedades científicas.2,4,5 A SBD entende, recomenda e reforça que a evolução terapêutica deve ser seguida e prescrita com base em indicações específicas e visando a otimização dos recursos do SUS, e enfatiza que a indicação de primeira linha para esta modalidade são as crianças abaixo de seis anos. As contribuições da SBD subscritas pela ADJ Diabetes Brasil, ANAD e FENAD são relatadas abaixo. 1. CONDIÇÃO CLÍNICA O DM1 resulta da destruição das células &#946; pancreáticas, acomete entre 5 a 10% do total de pessoas com diabetes e o Brasil ocupa o terceiro lugar no ranking mundial de frequência de crianças e adolescentes com DM1.5 Geralmente, é diagnosticado na infância e adolescência e não há medidas de prevenção ao diagnóstico de DM1. Dois estudos multicêntricos de DM1 realizados no Brasil demonstraram que menos de 13% de pacientes atendidos em unidades secundárias e terciárias do SUS apresentam controle glicêmico adequado.6,7 Outros dados alarmantes sobre a assistência às pessoas com DM1 no Brasil são: 1) diferenças dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) entre os indivíduos de classes sociais alta, média, baixa e muito baixa, respectivamente 8,7%, 9,2%, 9,3% e 9,7%8 denotando a significativa desigualdade em relação ao controle glicêmico; e a disponibilização diferente de insulinas análogas rápidas e insulinas AnB entre as diferentes regiões do Brasil.9 Estas diferenças sociais e regionais podem ser solucionadas através de ações pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. A hipoglicemia é a principal complicação aguda e o principal evento adverso relacionado à insulino terapia. É considerada, também, como uma das principais barreiras para a melhora do controle glicêmico. Atualmente é classificada</p>	<p>Clique aqui</p>

em três níveis: nível 1 (<70 mg/dL – alerta), nível 2 (<54 mg/dL – causam redução dos sintomas e predizem episódios graves, arritmias cardíacas e mortalidade) e hipoglicemias graves (requer ajuda de terceiros, risco de evolução para coma ou convulsão).¹⁰ As hipoglicemias noturnas acontecem no período da madrugada, geralmente entre 0h00 e 6h00, associam-se mais frequentemente às hipoglicemias graves e podem ser auto referidas, mensuradas por glicosímetros ou por monitorização contínua da glicose. Giorda e colaboradores¹¹ demonstraram que a incidência de hipoglicemias graves, em adultos com DM1, é de 0,49 (0,40-0,60) eventos/indivíduo-ano e que é mais elevada em pacientes com hipoglicemias graves prévias (3,71; 2,28-6,04), neuropatia autonômica (4,16; 2,14-8,05), longa duração do DM (> 20 anos, 2,96; 1,60-5,45) e em uso de vários medicamentos (1,24; 1,13-1,36). Lung e colaboradores¹² analisaram dados do Swedish National Diabetes Register e demonstraram que um evento prévio de hipoglicemia grave estava associado ao aumento significativo na mortalidade após um evento cardiovascular, com taxas de risco estimadas de 1,79 (IC 95% 1,37-2,35) no primeiro mês e 1,25 (IC 95% 1,02-1,53) após um mês. Os pacientes com antecedente de hipoglicemia grave tinham uma estimativa de risco de mortalidade em cinco anos de 52,4% (IC 95% 45,3-59,5) e 39,8% (IC 95% 33,4-46,3), respectivamente, para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Em relação às possíveis alterações neurológicas causadas por episódios repetitivos de hipoglicemias graves, Deary e colaboradores¹³ demonstraram que indivíduos com DM1 e antecedente de hipoglicemia grave apresentam um declínio leve, porém significativo, dos escores de QI, em comparação com grupo controle. Perros e colaboradores¹⁴ compararam as imagens de ressonância magnética de 11 pessoas com DM e história prévia de pelo menos cinco episódios de hipoglicemias graves, com as imagens de 11 pacientes com DM1 e sem história prévia de hipoglicemias graves. Os autores identificaram atrofia cortical em aproximadamente 50% daqueles com antecedente de hipoglicemias graves ($p < 0,05$). As hipoglicemias graves com convulsões predizem alterações cognitivas em crianças com diagnóstico de DM^{15,16} e o diagnóstico precoce de DM1 também prenuncia alterações cognitivas.¹⁶ Em relação às hipoglicemias noturnas, dados de Jauch-Chara¹⁷ identificaram sensibilidade específica da consolidação da memória durante o sono aos episódios de hipoglicemias leves e de curta duração (experimentais). Este efeito pode comprometer o processamento da memória em pessoas com DM1 propensas aos episódios de hipoglicemia noturna. É importante ressaltar que as hipoglicemias noturnas geralmente são mais prolongadas, quando comparadas às hipoglicemias experimentais e podem comprometer de maneira mais pronunciada a consolidação da memória das pessoas com DM1. Segundo Bahia e colaboradores¹⁸: a frequência de hipoglicemias é elevada entre os pacientes com DM1 atendidos em três centros públicos de referência no tratamento do DM1: 96% apresentavam hipoglicemias sintomáticas, 68% com hipoglicemias noturnas e 34,8% com hipoglicemias graves. Entre os pacientes com hipoglicemias graves e noturnas, a maioria apresentava estas hipoglicemias em uma frequência mensal ou uma vez a cada três meses; as hipoglicemias noturnas em frequência diária ou semanal em 38% e as hipoglicemias graves em 26%. Recentemente (2018), outros dados brasileiros sobre hipoglicemias foram demonstrados por Lamounier e associados em 276 pacientes com DM1 seguidos por quatro semanas¹⁹: 25,7% e 54% apresentaram pelo menos um episódio de hipoglicemia grave e noturna, respectivamente. Houve necessidade de internação por hipoglicemia grave em 5,2% dos pacientes, com maior frequência entre aqueles acima de 65 anos. Dados da Finlândia²⁰ referentes à visitas hospitalares e

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>centros secundários de saúde por episódios de coma hipoglicêmico entre 2000 e 2009, com 75.682 pacientes com DM1 e DM2 em início de tratamento com insulinas NPH, glargina U100 e detemir, mostraram que o risco ajustado de idas aos hospitais e centros secundários da saúde foi 21,7% menor para usuários de insulina detemir e 9,9% menor para usuários de insulina glargina U100, quando comparados à insulina NPH. O risco de recorrência de coma hipoglicêmico foi 36,3% menor para detemir, comparada à NPH. A insulina detemir apresentou risco menor de primeiro evento de hipoglicemia grave (13,1% menor, $p=0,034$) e de eventos recorrentes (29,6% menor, $p=0,021$) quando comparada à insulina glargina U100. Os custos diretos associados ao tratamento do DM1 no Brasil foram estimados entre 2008 e 2010 no SUS e totalizaram US\$ 1.319 por paciente: o uso de insulina, insumos para aplicação e monitoramento domiciliar da glicemia capilar representaram 52,8% desses custos (US\$ 696 por paciente). Estes custos foram calculados com a disponibilização de insulinas humanas NPH e regular e insulinas análogas de ação rápida e insulinas AnB, em unidades de saúde pública de nível terciário e secundário.²¹ Outro ponto importante é que 47,5% dos pacientes do estudo multicêntrico brasileiro em DM1⁷ apresentavam HbA1c > 9%, aumentando significativamente o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares²² que elevam os custos com o tratamento e comprometem a qualidade de vida. Portanto, há necessidade de se elaborar uma linha de cuidado para pessoas com DM1 que tenha como objetivo não apenas melhorar os níveis de HbA1c mas que vise, sobretudo, a redução dos episódios de hipoglicemias, principalmente, graves e noturnas; e que contemple as necessidades de cada paciente, em esquema individualizado de insulino terapia intensiva. Certamente, essa ação resultará em melhor utilização dos recursos do SUS.</p> <p>1.1 Tratamento recomendado O esquema basal-bolus é a forma de terapia insulínica intensiva que tenta simular o padrão secretório fisiológico de insulina através de múltiplas doses de insulina (MDI) com a utilização das de ação rápida (bolus, insulina humana regular e insulinas análogas de ação rápida). O esquema MDI mimetiza a secreção fisiológica de insulina, inexistente entre pacientes com DM1, em resposta à alimentação e para corrigir hiperglicemias identificadas pela automonitorização glicêmica. As insulinas basais podem ser classificadas de acordo com o seu tempo de ação em: intermediária (requer duas a quatro aplicações ao dia, insulina humana NPH), longa (aplicação uma vez, glargina U100; ou duas vezes ao dia detemir) ou ultralonga (basal uma vez ao dia, degludeca e glargina U300) para cobrir a necessidade de insulina no período entre as alimentações e o sono. Todas as insulinas citadas estão disponíveis no Brasil. Conforme demonstrado no Relatório de Recomendação da CONITEC, as insulinas AnB de longa ação e ultralonga apresentam perfis farmacocinéticos diferentes.³ Os pacientes com DM1 diferem, também, quanto aos padrões secretórios hormonais, contrarreguladores da insulina e quanto às respostas à insulina, exercícios, estresse, alimentação, etc. Insulinas basais com perfis farmacocinéticos diferentes são úteis para atender às necessidades de individualização do tratamento dos pacientes com DM1. O PCDT do DM1 foi atualizado recentemente, à época da incorporação da insulina análoga de ação rápida no SUS. Estas insulinas reduzem o risco de hipoglicemias graves e noturnas em 32% e 45%, respectivamente, em comparação com a insulina humana regular.²³ Assim, o tratamento de primeira linha de pacientes com DM1 no SUS é o uso da insulina humana NPH associado à insulina análoga de ação rápida ou insulina humana regular. No entanto, uma parcela de pacientes mantém tendência a hipoglicemias graves e noturnas, associadas à variabilidade decorrente dos</p>	

picos de ação da insulina humana NPH. As insulinas AnB de ação longa e ultralonga não apresentam picos de ação, o que representa uma grande vantagem e benefício adicional pela menor frequência de hipoglicemia em comparação à insulina humana NPH disponibilizada pelo SUS, principalmente em pacientes com antecedentes de hipoglicemia noturna e grave.²⁴ A SBD sugere que o uso de insulinas AnB de ação longa poderia consistir o tratamento de segunda linha para esses pacientes. A subdivisão das insulinas AnB em ação longa (glargina U100, detemir) e ultralonga (glargina U300 e degludeca) permite a inserção de uma terceira linha de tratamento: substituição do uso da insulina AnB de ação longa por insulina AnB de ação ultralonga, para os pacientes que persistam apresentando hipoglicemias graves e noturnas. O uso de SICI (sistema de infusão contínua de insulina, bomba de insulina) é outra alternativa terapêutica para esses pacientes e pode consistir no tratamento de quarta linha. A SBD recomenda, veementemente, o SICI como primeira linha de tratamento de crianças com DM1 e idade < 6 anos devido à necessidade de doses muito pequenas de insulina basal e bolus.¹ A sugestão da SBD, de modificação do atual PCDT/CONITEC/MS para o DM1 no SUS, representa uma estratégia para a padronização terapêutica em todo o Brasil, com coerência científica e econômica, que deverá atender às necessidades dos pacientes com DM1 e, com potencial de redução de Medidas Judiciais (MJ), como já demonstrada por Miranda e Pedrosa²⁵ em relação ao uso de SICI no SUS do DF, que ainda são frequentes e impõem impacto financeiro importante para as secretarias de saúde estaduais e municipais. 2. A TECNOLOGIA As insulinas AnB de ação prolongada foram devidamente apresentadas com suas diferenças estruturais, farmacocinéticas e farmacodinâmicas no documento em apreciação pela CONITEC e alvo de avaliação desta consulta pública. As insulinas AnB de ação longa têm custo de aquisição menor quando comparadas às de ação ultralonga. De acordo com a Base de Preços em Saúde – Ministério da Saúde, o menor preço identificado para a insulina glargina U100 foi R\$ 20,11, para detemir R\$ 54,16, para degludeca R\$ 77,69 e para glargina U300 92,82, acesso em: <http://bps.saude.gov.br>. Em estudos publicados recentemente as insulinas AnB de ação longa e ultralonga apresentam um risco menor de hipoglicemias graves e noturnas, quando comparadas à insulina humana NPH; e a insulina AnB de ação ultralonga, degludeca, apresenta uma redução adicional do risco de hipoglicemias noturnas quando comparada à insulina glargina U100.^{26, 273.} ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA solicitação da SES/MG para reanálise da Recomendação nº 114/2014 da CONITEC foi atendida por meio da busca e análise de evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança relacionadas ao uso das insulinas AnB ação prolongada (glargina U100, detemir e degludeca) para pessoas com DM1. Vale ressaltar que a insulina AnB de ação ultralonga, degludeca, foi englobada como ação prolongada pela SES/MG. Os estudos incluídos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados ou de estudos observacionais nos quais uma das insulinas AnB tenha sido utilizada para o tratamento do DM1. Também foram incluídos dois estudos com dados provenientes de duas coortes e um estudo transversal para atender a solicitação do Plenário da CONITEC quanto ao acréscimo de estudos de mundo real com dados brasileiros.^{28,29} 3.1 Evidência clínica Em relação à HbA1c os resultados são divergentes entre as diferentes insulinas AnB, com redução igual ou maior (0,33 a 0,40%) da HbA1c com a insulina glargina U100 comparada à insulina humana NPH. A insulina detemir apresentou redução inferior da HbA1c quando comparada à insulina humana NPH variando entre 0,16% e 0,36%, sendo utilizada uma ou duas vezes ao dia. A insulina

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>degludeca e a insulina humana NPH não apresentaram diferenças na redução dos níveis de HbA1c.3 Nos estudos comparativos entre as insulinas glargina U100 e detemir, detemir e degludeca, glargina U100 e degludeca, não foi demonstrada diferença significativa na redução dos níveis de HbA1c.3 Os estudos com dados brasileiros de mundo real demonstraram uma diferença média significativa da HbA1c de 0,23% (p=0,01) e 0,31% (p=0,024%), nas coortes de seis meses²⁸ e de 18 meses, respectivamente²⁹. O percentual de pacientes que atingiu controle glicêmico foi 30% (6 meses) e 24% (18 meses)³. Ressalte-se que esses percentuais são bem maiores que a média nacional de bom controle.^{6,7} - Como a redução dos níveis de HbA1c é relativamente pequena na maioria dos estudos com insulinas AnB, a SBD entende que esse parâmetro não deve ser o principal a ser considerado na indicação adequada do uso de insulina AnB.Em relação às hipoglicemias graves, as revisões sistemáticas que compararam a insulina humana NPH e glargina U100 demonstraram ausência de diferença em dois estudos^{26,31} e redução no número de episódios de hipoglicemias graves (diferença média -0,58; IC -0,99; -0,16) favorável à insulina glargina U100 em um estudo³². Dois estudos demonstraram um risco menor de episódios de hipoglicemia grave com a insulina detemir (Odds Ratio 0,25; IC 0,20; 0,31 e 0,62; IC 0,42; 0,91) comparada à insulina humana NPH.^{26,31} A insulina degludeca não demonstrou risco menor de hipoglicemias graves quando comparada à insulina humana NPH.²⁶ Os estudos comparativos entre as insulinas glargina U100 e detemir demonstraram resultados conflitantes quanto à taxa de episódios de hipoglicemias graves.^{26,31} Nos estudos comparativos entre as insulinas glargina U100 e degludeca e detemir versus degludeca não houve diferenças significativas entre as taxas de hipoglicemia grave. No entanto, em dois dos três estudos incluídos foi demonstrado que a insulina degludeca está associada a um taxa menor de hipoglicemias noturnas (0,73; IC 0,65; 0,82 e 0,74; IC0,68;0,81) quando comparada à insulina glargina U100.^{33,34} Vale ressaltar que a maioria dos estudos incluídos nestas sete revisões sistemáticas utiliza como critério de exclusão a presença de hipoglicemia graves no período que antecede o estudo. Nos estudos nacionais de mundo real foi demonstrada a redução de hipoglicemias auto referidas em 26 e 51% dos pacientes após seis e 18 meses de acompanhamento, respectivamente. Os dados obtidos quanto à frequência de hipoglicemias graves não foram valorizados pelos autores devido à metodologia.^{28,29} - A SBD considera que os estudos, por serem dados obtidos no cenário da saúde pública brasileira, têm magnitude relevante. *O documento completo, contendo a evidência clínica, o impacto orçamentário, outras contribuições e referências, está no documento anexado RespostaCP81_SBD_Final_28_01_2019.pdf</p> <p>3ª - Não</p>	
		<p>4ª - Sim, 4. ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO relatório da CONITEC apresenta a análise de impacto orçamentário (AIO) da potencial incorporação no SUS de insulinas AnB para o tratamento de pessoas com DM1. Foram avaliados três cenários populacionais: epidemiológico estimado, demanda registrada de NPH no SUS e com base na experiência do estado do Paraná, que já fornece AnB por protocolo clínico.A SBD fez algumas considerações sobre a AIO, descritas a seguir:4.1 População elegível No cenário epidemiológico estimado, considerou-se elegível para uso de insulinas AnB toda a população estimada com DM1 (9,5% do total estimado pelo VIGITEL 2017), o que totalizaria 2.241.955 de pessoas em 2019. - A SBD entende que as</p>	<p>Clique aqui</p>

insulinas AnB devem ser prescritas preferencialmente para pessoas com DM1 que apresentem um mau controle metabólico com insulina NPH e análogos rápidos, principalmente, para aquelas com episódios de hipoglicemias graves. O recente estudo brasileiro HAT (The Hypoglycemia Assessment Tool study, HAT study)¹⁹ teve como objetivo determinar a proporção de pacientes com eventos hipoglicêmicos e caracterizar a consciência e o medo da hipoglicemia dos pacientes com DM1 e DM2 tratados com insulina. O HAT foi realizado em 21 centros de tratamento do diabetes no SUS, com uma análise retrospectiva de seis meses e prospectiva de quatro semanas. Durante o período prospectivo, dentre 276 pacientes com DM1 avaliados, 25,7% apresentaram ao menos um episódio de hipoglicemia grave, com taxa de incidência de 9,8 episódios/pacientes/ano, avaliada como alta, e necessidade de hospitalização em 5,2% desse grupo.¹⁹ - A SBD, conclui que, considerando-se a prevalência de pacientes com hipoglicemias graves e aplicando sobre a população estimada no relatório da CONITEC (2.241.955 pacientes), o número aproximado de pacientes elegíveis para uso de insulina AnB seria de 576.172. Ressalte-se que número é bem maior do que a população estimada com base na extrapolação do cenário do estado do Paraná para todo o país (179.988 em 2019 e 184.550 em 2023).^{3,19}

4.2 Dose de insulina A dose diária de insulina é um importante parâmetro para estimativa da quantidade de frascos de insulina necessária para AIO. A utilização da dose de 40 UI/dia de insulina basal como parâmetro foi baseada em ferramenta disponibilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS)³⁵ que auxilia o monitoramento da utilização de medicamentos e pesquisas em todas as áreas terapêuticas, porém não há descrição de diferenciação entre as doses para pessoas com DM1 e DM2, populações que sabidamente utilizam doses bem diferentes. A dose total diária de insulina recomendada pelas diretrizes da SBD1 e pelo PCDT do DM1 do Ministério da Saúde³⁶ é de 0,5-1,2 UI/Kg/dia, sendo 40-60% do total diário de insulinas basais. Considerando-se um adulto de 70 Kg, a dose média seria de 0,85 UI/Kg/dia (50% insulina basal), ou seja, 29,75 UI/dia. Ressalte-se que grande parte da população de pessoas com DM1 são crianças que utilizam doses sabidamente menores. A SBD considera que essa indicação, de distribuição da dose total entre insulinas rápidas e basais, é extremamente relevante para o melhor controle glicêmico, pois minimiza a ocorrência de hipoglicemias graves e noturnas resultantes de doses elevadas de insulinas basais (NPH ou insulina AnB) e otimiza o controle das hiperglicemias pós-prandiais (bolus de insulinas rápidas).

4.3 Preço de análogos de insulina basais Em relação ao custo das insulinas AnB, foram utilizados os menores preços encontrados para aquisições feitas pelo governo federal. Por não ter sido encontrado nenhum registro para a insulina AnB glargina U100, marca Basaglar®, que é o de menor preço no mercado (R\$ 30,39 por frasco de 3 mL com aplicador), utilizou-se o valor estabelecido pela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). É válido mencionar que as negociações de compras governamentais potencialmente reduzem significativamente o preço de aquisição, como ocorreu no estado do Paraná: custo unitário de R\$ 24,05 por frasco da insulina AnB glargina U100. Considerando-se as premissas acima, foi conduzida outra AIO pelo Departamento de Epidemiologia, Farmacoeconomia e Saúde Pública da SBD, a partir da população elegível de pacientes com DM1 com hipoglicemias graves + dose média diária, segundo o PCDT de DM1/MS + menor preço entre as insulinas AnB (Tabelas 1 e 2):

Tabela 1-População brasileira de DM1 e população elegível para uso de insulina AnB

POPULAÇÃO ELEGÍVEL	2019	2020	2021	2022	2023
População DM1	2.241.955	2.259.116	2.275.779	2.291.898	2.307.429

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>População DM1 com hipoglicemias graves (25,7%)18</p> <p>584.875 589.018 593.009 Tabela 2-Impacto orçamentário da incorporação de insulina AnB para população elegível em cinco anos ANÁLOGOS BASAIS 50% 75% 100% 100% 100%</p> <p>Total 5 anos(frasco 3mL (R\$) (R\$) (R\$) (R\$) (R\$) (R\$) com aplicador)</p> <p>Glargina 255.248.819 385.803.924 518.199.430 521.869.758 525.406.198 2.206.528.129 (preço do estado do PR)A avaliação da SBD não contemplou a aplicação das taxas de difusão da tecnologia conforme o relatório da CONITEC, apenas a incorporação de 50% no primeiro ano, 75% no segundo ano e 100% nos anos subsequentes.Com a insulina AnB de menor preço, a AIO aponta um valor incremental no primeiro ano de R\$ 255,2 milhões, R\$ 385,8 milhões no segundo ano e R\$ 2,2 bilhões em cinco anos.A SBD alerta para outro dado muito relevante: se TODA população elegível for contemplada para o uso de insulina AnB, o número de pacientes que obtém esse tipo de insulinas através de MJ tenderia a diminuir significativamente e minimizaria o gasto governamental atual com aquisição de insulina AnB a preço muito mais elevados do que os valores obtidos através de processos licitatórios e negociados em compras centralizadas.*O documento completo, contendo a evidência clínica, o impacto orçamentário, outras contribuições e referências, está no documento anexado RespostaCP81_SBD_Final_28_01_2019.pdf</p> <p>5ª - Sim, 5. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICOAs insulinas biossimilares são consideradas alternativas às moléculas originais, mais caras, que poderiam aumentar a competitividade no mercado e proporcionar mais acesso aos pacientes. A SBD é favorável à introdução de insulinas biossimilares na saúde pública brasileira, desde que sejam cumpridas as necessidades estabelecidas por órgãos regulatórios demonstrando qualidade, eficácia e segurança semelhantes aos produtos de referência. O Posicionamento Oficial da SBD No 01/2018, INSULINAS BIOSSIMILARES NO TRATAMENTO DO DIABETES está disponível no site www.diabetes.org.br.6. IMPLEMENTAÇÃO A SBD está disponível, através de todos os seus Departamentos Científicos, a colaborar para eventuais modificações no atual PCDT do Tratamento do DM136, em conjunto com a CONITEC/MS, para atender as necessidades destes pacientes, considerando os parâmetros de eficácia, segurança e impacto orçamentário.7. CONSIDERAÇÕES FINAIS Diante de toda a exposição, a SBD recomenda, juntamente com as instituições representativas dos pacientes brasileiros, ADJ Brasil, ANAD e FENAD, a incorporação das insulinas AnB de ação prolongada para uso no SUS.A indicação principal compreende os pacientes com DM1 que apresentem hipoglicemias graves com frequência elevada (&#61619; 1 episódio/mês) e que correspondem a aproximadamente 25% do total de pacientes com DM1 no Brasil.Em relação à AIO, o tratamento de 100% da população elegível, sugerida pela SBD, representaria um valor incremental no primeiro ano de R\$ 255,2 milhões, R\$ 385,8 milhões no segundo ano e R\$ 2,2 bilhões em cinco anos. Novamente, a SBD disponibiliza todo o quadro de especialistas que compõem os seus diversos Departamentos Científicos, visando o suporte e a colaboração técnico-científica para a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada no SUS, como também, compor parceria para auxiliar o monitoramento e os resultados clínicos do tratamento.Cordialmente, Dra. Hermelinda PedrosaPresidente da SBD – Gestão 2018/2019Dra. Karla Melo 1ª Secretária da SBD – Gestão 2018/2019 Dra. Luciana BahiaDepartamento de Epidemiologia, Economia e Saúde Pública da SBD - Gestão 2018/2019Dra. Monica GabbayDepartamento de DM1 da SBD - Gestão 2018/20198. REFERÊNCIAS1. Diretrizes da Sociedade</p>	<p>Clique aqui</p>

Brasileira de Diabetes 2017-2018. Disponível em: www.diabetes.org.br 2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. Vol. 39. 2016. 3. Ministério da Saúde - Relatório de Recomendação da CONITEC: insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1, Dezembro de 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_InsulinasAnalogas_AcaoProlongada_DM1_CP81_2018.pdf 4. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. European Society for Pediatric Endocrinology et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Pediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1653-62. 5. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas 8th ed*, 2017. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/>. Acesso em: 14 de janeiro de 2019. 6. Mendes AB, Fittipaldi JA, Neves RC, et al. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol*. 2010; 47(2):137-45. 7. Gomes MB, Coral M, Cobas RA et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: A nationwide multicenter study in Brazil. *Diab Res and Clin Pract* 2012, 97:63-70. 8. Gomes MB, de Mattos Matheus AS et al. Economic status and clinical care in young type 1 diabetes patients: a nationwide multicenter study in Brazil. *Acta Diabetol*. 2013; 50(5):743-52. 9. Gomes MB, Cobas RA, Matheus AS et al. Regional differences in clinical care among patients with type 1 diabetes in Brazil: Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. *Diabetol Metab Syndr*. 2012; 4:44. 10. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 2017; 40:155–157. 11. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S et al. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol*. 2015 Oct;52(5):845-53. 12. Lung TW, Petrie D, Herman WH et al. Severe hypoglycemia and mortality after cardiovascular events for type 1 diabetic patients in Sweden. *Diab Care*. 2014 Nov;37(11):2974-81. 13. Deary IJ, Crawford JR, Hepburn DA, et al. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes*. 1993; 42(2):341–4. 14. Perros P, Deary IJ, Sellar RJ, et al. Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1997; 20(6):1013–8. 15. Kaufman FR, Epport K, Engilman R, et al. Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *J Diabetes Complications*. 1999; 13(1):31–8. 16. Rovet JF, Ehrlich RM, Czuchta D. Intellectual characteristics of diabetic children at diagnosis and one year later. *J Pediatr Psychol*. 1990; 15:775–88. 17. Jauch-Chara K, Hallschmid M, Gais S et al. Hypoglycemia during sleep impairs consolidation of declarative memory in type 1 diabetic and healthy humans. *Diab Care*. 2007 Aug;30(8):2040-5. 18. Bahia L, Kupfer R, Momesso D et al. Health-related quality of life and utility values associated to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus treated in the Brazilian Public Health System: a multicenter study. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Jan 28; 9:9. 19. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10:83. 20.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Haukka J, Hoti1 F, Erästö1 P et al. Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2013 Dec;22(12):1326-35.21. Cobas R, Ferraz M, Matheus AS et al. The cost of type 1 diabetes: a nationwide multicentre study in Brazil. <i>Bull World Health Organ.</i> 2013; 91:434–440.22. 22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. <i>N Engl J Med.</i> 1993; 329:977-986.23. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetol Metab Syndr.</i> 2019 Jan 3; 11:2.24. Kristensen PL, Tarnow L, Bay C, et al.. Comparing effects of insulin analogues and human insulin on nocturnal glycaemia in hypoglycaemia-prone people with Type 1 diabetes. <i>Diabet Med.</i> 2017 May;34(5):625-631. doi: 10.1111/dme.13317. Epub 2017 Feb 14.25. Miranda LG, Pedrosa HC, Falleiros RKMM , Oliveira RM, Tolentino M, Casulari LA. Evaluation of diabetic patients after three month use of continuous subcutaneous insulin infusion, dispensed by a protocolled form at outpatient reference clinic of Taguatinga Regional Hospital. <i>Arch Endocrinol Metab.</i> 2015;59/1.26. Dawoud D, O'Mahony R, Wonderling D, et al. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.</i> 2018 Feb;21(2):176–84. 27. Lane W, Bailey TS, Gerety G et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2017 Jul 4;318(1):33-44. 28. Marra LP, Araújo VE, Oliveira GC, et al. The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with Type I diabetes in Brazil: findings and implications. <i>Journal of Comparative Effectiveness Research [Internet].</i> 2017 Sep [cited 2018 Dec 10];6(6):519–27. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2896008529. Oliveira GCC de. Efetividade clínica comparativa do análogo de Insulina Glargina com Insulina NPH para tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 [Internet]. UFMG; 2015 [cited 2018 Dec 10]. Disponível em: http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/BUOS-ASXNF7 30. Almeida PHRF; Silva TBC; Lemos LLP et al. Is insulin therapy important for the quality of life of diabetics? In: Quality of life and cost-utility analysis of patients with Type I Diabetes Mellitus, users of the analog Glargine [Internet]. Conference: Health Technology Assessment international - HTAi 2018At: Canada - Vancouver; 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/326539915_IS_INSULIN_THERAPY_IMPORTANT_FOR_THE_QUALITY_OF_LIFE_OF_DIABETICS31. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ (Clinical research ed) [Internet].</i> 2014;349(oct):1–13. Disponível em: http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5459.long32. Marra LP, Araújo VE, Silva TBC, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Diabetes Therapy.</i> 2016;7(2).33. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Diabetologica [Internet].</i> 2018;55(5):429–41. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00592-018-1107-1.34. Liu W, Yang X, Huang J. Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials. International Journal of Endocrinology [Internet]. 2018;2018:1–10. Disponível em: https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/8726046/35. WHO. Disponível em: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/36. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de G e I de T em S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabete Melito Tipo 1 [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2018 Oct 24]. p. 36. Disponível em: http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes.37. Optimal Therapy Recommendations, for the Prescribing and Use of Insulin Analogues. Insulin Analogue Therapy for Diabetes Management [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 25]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/compus_IA_OT_rec_report.pdf38. Scottish Medicines Consortium (SMC). Insulin glargine 300 units/mL solution for injection in a pre-filled pen (Toujeo®). SMC No. (1078/15). [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 29]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1860/insulin_glargine__toujeo_solostar__abbreviated_final_july_2015_for_website.pdf*O documento completo, contendo a evidência clínica, o impacto orçamentário, outras contribuições e referências, está no documento anexado RespostaCP81_SBD_Final_28_01_2019.pdf</p>	
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Para casos selecionados, baseado pp em hipoglicemias, a não incorporação limita a segurança no tratamento e o alcance de metas para uma grande parcela de pacientes com diabetes tipo 1.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Precisamos da insulina analoga para melhor controlar a glicose. Evitando hiper e hipoglicemia.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, O gasto mensal para compra das insulinas que o Estado nao entrega.</p> <p>5ª - Sim, Meu filho acabou de fazer 8 anos. 4 anos com diagnóstico DM 1. Me ajudem a evitar que ele apresente sequelas dessa terrivel doença. Sozinha nao consigo. Preciso da ajuda do Estado para conseguir esse controle.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Como médica endocrinologista, vivencio diariamente a dificuldade dos pacientes, principalmente com diabetes tipo 1, para o controle glicêmico adequado. O uso de análogos de ação prolongada não só facilita o uso, como também minimiza os efeitos adversos do tratamento, diminuindo as hipoglicemias e possibilitando melhor controle, o que reduz o risco de complicações crônicas. Atualmente o sistema judiciário já reconhece isso, visto que a maioria dos pacientes com diabetes tipo 1 tratados em centros de referência solicitam por via judicial o acesso ao análogo, o que via de regra é concedido. Isso onera sobremaneira os cofres públicos, porque além de pagar o preço “cheio”, sem os descontos habitualmente oferecidos quando são feitas as licitações, ainda existem os custos dos processos. Atualmente existem análogos biossimilares bastante acessíveis. Não se justifica mais o não fornecimento destes análogos.</p> <p>2ª - Sim, As evidências são de redução significativa na frequência de episódios de hipoglicemia. Isso possibilita um melhor controle glicêmico com menor risco.</p> <p>3ª - Sim, O custo atual da insulina glargina é de menos de 40 reais por caneta, em farmácia.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,</p>	
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Análogos de ação prolongada possibilitam um melhor controle glicêmico, com menos hipoglicemia e menor variabilidade glicêmica. Permite uma melhor qualidade de vida ao paciente e com menor risco de complicações a longo prazo.</p> <p>2ª - Sim, Experiência de 10 anos em alta complexidade - diabéticos em uso de insulina. E prática clínica mostra menos hipoglicemia e melhor controle glicêmico.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Incomparáveis em segurança, risco de hipoglicemia e variação de peso</p> <p>2ª - Sim, evidências da literatura e experiência clínica mostrando que as insulinas análogas são superiores em benefícios e com menor risco</p> <p>3ª - Sim, relação custo benefício pró análogas</p> <p>4ª - Sim, a melhora na qualidade de vida, no risco de hipoglicemia, no menor ganho de peso e na praticidade de uso compensam esse impacto</p> <p>5ª - Não</p>	
28/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A utilização de insulinas análogas de ação prolongada melhoram consideravelmente a qualidade de vida e saúde dos pacientes diabéticos, evitando complicações e episódios de hipoglicemia, causas de atendimento constante no SUS, desafogando assim a rede e diminuindo os gastos.</p> <p>2ª - Sim, Possuía muitos episódios de hipoglicemia, sendo atendido diversas vezes no sus em situação de emergência...os episódios diminuíram consideravelmente após o uso de insulinas análogas de longa duração. Infelizmente o alto custo dos medicamentos me impediram de continuar o tratamento com estas insulinas e tive que voltar a utilizar a NPH e os episódios de hipoglicemia e emergência retornaram!</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, O custo com os atendimentos em emergências na rede pública são superiores ao investimento necessário para disponibilizar o medicamento na rede. Sem contar a melhoria da qualidade de vida dos pacientes!</p> <p>5ª - Não</p>	
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Sou a favor da distribuição de insulinas análogas de longa duração pelo SUS para todos os pacientes com diabetes mellitus tipo 1</p> <p>2ª - Sim, Apesar de a obtenção do controle glicêmico ser semelhante ao obtido com insulina NPH quando se refere à hemoglobina glicada, as insulinas análogas provocam menos hipoglicemias. É sabido que hipoglicemias são deletérias para o cérebro e podem causar acidentes, infartos e morte. Por não apresentarem picos, a variabilidade glicêmica é menor, o que resulta em menos complicações crônicas</p> <p>3ª - Sim,</p> <p>4ª - Sim, Toda medida que vise a diminuir as complicações crônicas do diabetes: infartos, insuficiência renal, cegueira, neuropatia, gerará uma grande economia a médio e longo prazo.</p> <p>5ª - Sim, Os pacientes que usam análoga de longa duração tem melhor adesão ao tratamento com insulina pq tem menos receio de hipoglicemia. Além disto, permite usar menos aplicações de insulina. Agrega menor controle e melhor qualidade de vida</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, Insulinas análogas aumentam a probabilidade de alcançar um bom controle glicêmico sem hipoglicemia graves e com menor variabilidade glicêmica, fatores ligados a um maior risco de complicações do diabetes. Também trazem mais conforto e maior aderência ao tratamento, fator crucial muitas vezes não contemplado em estudos clínicos randomizados controlados.</p> <p>3ª - Sim, Deve-se levar em consideração que, em médio-longo prazo, o risco de complicações é menor com as insulinas análogas. Hipoglicemias graves estão mais ligadas a doenças cardiovasculares, principal causa de morte em pessoas com diabetes.</p> <p>4ª - Sim, Deve-se levar em consideração que, em médio-longo prazo, o risco de complicações é menor com as insulinas análogas. Hipoglicemias graves estão mais ligadas a doenças cardiovasculares, principal causa de morte em pessoas com diabetes.</p> <p>5ª - Sim, Além de todas as vantagens citadas, análogos de insulina melhoram a qual de vida das pessoas com diabetes quando se compara às Insulinas fornecidas atualmente pelo SUS.</p>	
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2019	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Além de paciente, portadora de diabetes tipo 1 há 30 anos, sem complicações, sou pesquisadora da área e os estudos relativos ao meu doutorado, compilados em 3 artigos científicos que foram descritos aqui, foram realizados totalmente sem conflito de interesses financeiros, de forma absolutamente isenta e idônea. Meus estudos mostram que as insulinas análogas de longa-duração são uma opção efetiva, que diminui as hipoglicemias noturnas em 34%, assim como as hipoglicemias gerais. Além disso, considerando a negociação de preços como uma prerrogativa, essas insulinas se mostrariam como uma opção affordable para o tratamento de uma parcela dos pacientes com diabetes tipo 1. Objetivando diminuir o impacto orçamentário desta incorporação, a CONITEC poderia considerar alguns fatores de inclusão (semelhantes ao do NICE), como crianças, pacientes que já tentaram todas as terapias anteriores sem alcançar sucesso terapêutico (A1C<7) ou que apresentem hipoglicemias graves frequentes mensuráveis.</p> <p>2ª - Sim, INSULINAS ANÁLOGAS DE LONGA DURAÇÃO PARA DIABETES TIPO 1: OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS Background: Diabetes prevalence is growing worldwide, and 5 to 10% of diabetes patients have type 1 diabetes (T1D). Evidence on the effects of intermediate-acting human insulin and long-acting insulin analogues is extensive. However, the substantial number of clinical trials and systematic reviews published on the issue make divergent recommendations, which is causing discomfort among decision makers. Objective: To conduct an overview of systematic reviews and update existing reviews, aggregating clinical trials published to date and prepare new meta-analysis to determine whether long-acting insulin analogues are effective and safe for T1D patients compared to NPH in the reduction of hypoglycaemia and maintenance or improvement of glycemic control. Data Sources: We identified systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs) with any publication date that evaluated the efficacy of long-acting insulin analogues glargine, detemir or degludec, compared to NPH insulin for T1D, assessing glycated hemoglobin (A1C) and hypoglycaemia. We restricted publication language to English, Spanish or Portuguese. Data sources included Medline, Cochrane Library, EMBASE and hand-searching. The methodological quality of included studies was independently assessed by two reviewers, using the Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) checklist for systematic reviews and Jadad scale for clinical trials. We conducted a funnel plot and Egger's test to assess the risk of bias across studies. Study Selection: We identified systematic reviews of randomized controlled trials with any publication date that evaluated the efficacy of long-acting insulin analogues glargine, detemir or degludec, compared to NPH insulin for T1D, assessing glycated hemoglobin (A1C) and hypoglycaemia. We found 11 eligible systematic reviews relevant to this overview that contained a total of 25 relevant clinical trials. Data Extraction: Two reviewers abstracted data and independently rated study quality. Results: Compared to NPH insulin in A1C, the long-acting insulin analogue yielded a statistically but not clinically significant reduction of 0.17% (95% CI - 0.23; -0.12; I2 99.7%). For general and nocturnal hypoglycaemia, results suggested risk relative reduction of 5% and 34%, respectively. Compared to NPH in severe hypoglycaemia, the long-acting insulin analogues did not have statistically significant results (RR = 0.94; 95% CI 0.71;1.24; I2 94.7%). Limitations: Although we had searched for insulin degludec, as it has more recently arrived on the market and there were no studies comparing it to NPH, we only included the analogues glargine and detemir. We did not perform a new</p>	<p>Clique aqui</p>

systematic review of RCTs. Conclusions: This study is, from our knowledge, the first overview of systematic reviews assessing the efficacy of long-acting insulin analogues compared to NPH. This study design has allowed us to carry out the most comprehensive assessment of RCTs on this subject, filling a gap in diabetes research, since there are many overlapping systematic reviews with contradictory recommendations. To the best of our knowledge, this study is the first overview of systematic reviews to assess the efficacy of long-acting insulin compared to NPH. This study design has allowed us to carry out the most comprehensive assessment of RCTs on this subject, filling a gap in diabetes research, since there are many overlapping systematic reviews with contradictory recommendations. We found evidence that long-acting insulin analogues are efficacious compared to NPH, with estimates showing a reduction in nocturnal hypoglycaemia episodes by 34% (RR 0.66) and general hypoglycaemia episodes by 5% (RR = 0.95). Further results showed a non-clinically significant reduction in A1C of 0.17%. Our study used appropriate outcome measures for the outcomes included in the analysis, similar to other previously published systematic reviews (28,30). Of the 11 reviews included in this overview, only three (28,30,31) reported the measure of hypoglycaemia as episodes per person-time, as recommended by methodological guidelines (15,68). The other reviews (10,11,26,29,32,33,34) reported hypoglycaemia as the risk of having at least one event during the study (number of people who had hypoglycaemia/ number of people in the study group). This is a misconception, given that each person could experience more than one event during the whole study follow-up. Regarding the A1C measure, three reviews (31,33,34) reported only the comparison of the final A1C between groups. Using such a measure is not appropriate, since the measure of interest should be how much the interventions have decreased A1C, it being more appropriate to measure A1C difference between the end of the study and baseline (69), as we reported. Among the systematic reviews that assessed outcomes similar way to this overview, Vardi and collaborators (30), in a Cochrane review, yielded comparable results to our overview concerning hypoglycaemia. Results showed the reduction was not statistically significant in general hypoglycaemia (OR 0.93; 95% CI 0.8; 1.08) (30). For severe hypoglycaemia, for which overview results were not statistically significant, Vardi and colleagues showed a reduction of 27% (OR 0.73; 95% CI 0.61; 0.87) and for nocturnal hypoglycaemia, the results were in the same direction, with a significant reduction favouring insulin analogue (OR 0.70; 95% CI 0.63; 0.79) (30). The results of Singh and colleagues' review (31) are very similar to ours. Nocturnal hypoglycaemia was reduced in insulin analogues in 35% (OR 0.65; 95% CI 0.55; 0.77) (31). Regarding clinical trials, it is worth noting that first pilot studies are usually misunderstood. Considering dose titration phases, the proportion of patients experiencing hypoglycaemia episodes during the titration period was higher for insulin analogues than for NPH in the first trials (26,38,39,70,71). Titration could bring several biases to the interpretation of the results, considering the use of equal doses for NPH and analogues. Thus, a substantial number of hypos in the analogues group was noted. In conclusion, neither hypoglycaemia episodes nor A1C in the titration period should be included in the results, according to Food and Drug Administration recommendations: "The primary efficacy parameter should be assessed substantially after the end of the titration period (e.g., 3 months) to better reflect the steady-state effect of the dose regimens studied" (69). Two other major challenges when analyzing RCTs in T1D are the different ways of measuring hypoglycaemia and the short follow-up of studies. Regarding the definition of hypoglycaemia, this varies

across the studies (<2.0 mmol / L, <2.8 mmol / L, <3.1 mmol / L, <4.0 mmol / L), contributing 14% to the heterogeneity of general hypoglycaemia in our analysis. Recommendations from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycaemia (72) and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (73), which stratify and define hypoglycaemia appropriately, have been published. However, many of the studies, published later than these recommendations, do not use them. Regarding the duration of the studies, it is important to criticize studies with less than 12 weeks of follow-up. This is insufficient time to capture changes in a chronic disease, mainly related to A1C, which is known to take three months (or 12 weeks) to present changes caused by interventions or treatments (69,73). Some authors and regulatory agencies around the world point to the lack of efficacy of insulin analogues for three reasons: presentation of results based on a surrogate endpoint; absence or small magnitude of difference in A1C; and high heterogeneity in meta-analytical analysis. These points are controversial, as we highlight in the following paragraphs. Regarding account A1C as a surrogate outcome, researchers in evidence-based medicine, among them the creators of the GRADE instrument, have proposed quality criteria to evaluate studies with surrogate outcomes. These authors (75) have stated that surrogate outcomes should be considered relevant if they can establish a direct relationship between the surrogate outcome and the clinical outcome it is intended to replace. The evidence of significance for A1C occurs through the largest clinical trial in T1D and its extension, DCCT (1) and EDIC (76). The results of these studies established the relationship between a 1% decrease in A1C and at least a 43% decrease in microvascular complications. Such reduction of 1% is internationally accepted as clinically significant (69). Regarding the small magnitude of the effect of long-acting insulin analogues in A1C, it is important to remember that its primary role in the algorithm for treating T1D is to improve glucose control and decrease the risk of hypoglycaemia. Therefore, since A1C is an average of the glycaemia of the last three months, we can see the fact that these insulins decrease the occurrence of hypoglycaemia (lower limit of the mean) as positive, providing maintenance or even little improvement of A1C (74), as occurs in this overview. Heterogeneity was high and significant, being greater than 90% in all outcomes considered in our overview. The variables that most explained the heterogeneity were bolus insulin (26%) and definition of hypo (14%) for general hypoglycaemia, cross-over design (23%) and intervention brand (13%) for nocturnal hypoglycaemia, and Jadad score (16%) for A1C. Two other factors have influenced the inconsistency of the results, but their impact was not clear: i) the fact that the rate of episodes per person-time was calculated for most of the studies, and the absence of standard deviation estimates for A1C in some meta-analysis. High heterogeneity was common among the systematic reviews analyzed in this overview (10,30,31). It is worth noting that a portion of the heterogeneity could not be explained by the variables studied in this overview. Some limitations of our study should be acknowledged. First, we did not include insulin degludec in our overview. Although it is one the most recent long-acting insulins on the market, we did not identify any study comparing it to NPH. Second, we excluded some conference abstracts due to the low methodological quality of the reports, often with insufficient data for analysis. Third, when we searched for new RCTs published after the last systematic review included in our overview, we only searched Medline, i.e. we did not carry out a full systematic review of RCTs. To date, some indirect comparison analyses have been performed (10,11,77), but none of them included all the therapeutic options available in terms of basal

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>insulins. Thus, as a recommendation for future research, we suggest performing indirect comparison analysis or network meta-analysis including all basal profile insulins, such as NPH, glargine, detemir, degludec (78), lispro protamine suspension (79), peglispro (80), glargine 300 U/ml (81), pre-mixed (82), and biosimilars insulins (83). This latter may represent hope for population access to better insulins at an affordable cost for public health systems in developing countries (84,85,86,87).</p>	
		<p>3ª - Sim, CUSTO-EFETIVIDADE DAS TERAPIAS DISPONÍVEIS PARA DIABETES TIPO 1 NO BRASIL: PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE Objetivo: Calcular a razão incremental de custo-utilidade das alternativas terapêuticas para tratamento do diabetes tipo 1 no Brasil, considerando múltiplas injeções diárias (MDI) com associação entre insulinas humanas e análogas, MDI com insulinas análogas (análogas de longa duração + análogas de ação rápida) e bomba de insulina. Perspectiva: Sistema Único de Saúde do Brasil Métodos: Foi realizada uma análise de custo-utilidade, cujo desfecho final foi custo/ano de vida ajustado por qualidade (QALY). Foi utilizado um modelo de Markov para representar possíveis estados de saúde, pelos quais os pacientes com DM1 transitam ao longo do tempo. O horizonte temporal foi referente à expectativa de vida (lifetime), e consideramos ciclos de 1 ano de duração. Incluíram-se todos os custos diretos médicos cobertos pelo sistema público de saúde, os quais compreendem as intervenções e custos hospitalares médios das complicações crônicas microvasculares. Considerou-se que cada complicação e cada estado associado estão relacionados a diferentes utilidades, coletadas de modelos prévios. A efetividade das intervenções foi considerada em termos de redução da hemoglobina glicada e consequente redução das complicações. Resultados: Entre as alternativas terapêuticas comparadas, a única que se mostrou custo-efetiva, isto é, abaixo do limiar de disposição a pagar, foi a associação de insulina NPH e insulinas análogas de ação rápida. As razões incrementais de custo-efetividade foram R\$ 8,6 mil para associação entre insulina NPH e insulinas análogas de ação rápida, R\$ 106 mil para associação entre insulinas análogas de longa duração e ação rápida e R\$ 186,5 mil para a bomba de insulina. Discussão: A estratégia mais custo-efetiva foi a associação entre insulinas NPH e análogas de ação rápida, a qual já está incorporada ao SUS a nível nacional. Outra alternativa que se mostrou interessante, com potencial de discussão para cobertura, foi a associação entre insulinas análogas de longa duração e de ação rápida, a qual apresentou razão de custo-efetividade incremental ligeiramente superior ao limite proposto para países em desenvolvimento. Como limitação, ao definir o custo da bomba e seus insumos no estudo, não foram modelados potenciais ganhos de barganha caso a bomba fosse incorporada no SUS, visto que o Ministério da Saúde seria o maior comprador deste dispositivo em âmbito nacional. Nas demais estratégias, esses ganhos foram considerados. Assim, essa premissa adotada no estudo pode ter desfavorecido a bomba.</p>	<p>Clique aqui</p>
		<p>4ª - Sim, IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS INSULINAS ANÁLOGAS DE LONGA DURAÇÃO: O CASO DO BRASIL Background: Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes (T1D) treatment have been available on the Brazilian market since 2002. However, the population cannot access the analogues through the public health system. Objective: To estimate the incremental budget impact of long-acting insulin analogues coverage for T1D patients in the Brazilian public health system compared to NPH insulin. Methods: We performed a budget impact analysis of a five-year period. The eligible population was projected using</p>	<p>Clique aqui</p>

epidemiological data from the International Diabetes Federation estimates for patients between 0-14 and 20-79 years old. The prevalence of T1D was estimated in children, and the same proportion was applied to the 15-19-year-old group due to a gap in epidemiological information. We considered 4,944 new cases per year and a 34.61/100,000 inhabitants mortality rate. Market share for long-acting insulin analogues was assumed as 20% in the first year, reaching 40% in the fifth year. The mean daily dose was taken from clinical trials. We calculated the bargaining power of the Ministry of Health by dividing the price paid for human insulin in the last purchase by the average regulated price. We performed univariate sensitivity analyses. Results: The incremental budget impact of long-acting insulin analogues was R\$ 114.3 million in the first year, and reached R\$ 235 million in the fifth year. The total incremental budget impact was R\$ 871.4 million over the five-year period. The sensitivity analysis showed that the percentage of T1D among diabetic adults and the insulin analogue price were the main factors that affected the budget impact. Conclusions: The cost of the first year of long-acting insulin analogue coverage would correspond to 0.03% of total public health expenditure. The main advantage of this study is that it identifies potential bargaining power because it features more realistic profiles of resource usage, once centralized purchasing is established as an economically sustainable strategy. Clinical guidelines restricting the use of insulin analogues would make the decision towards insulin analogue coverage more affordable.

5ª - Sim, Diabetes tipo 1 (DM1) é uma condição crônica, com início geralmente na infância, que pode ser tratada com associação de diferentes tipos de insulina. Das alternativas existentes no mercado brasileiro, apenas as insulinas humanas e as insulinas análogas de ação rápida estão disponíveis para a população pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em nível nacional. No entanto, a maioria da população com DM1 ainda não tem acesso às insulinas análogas de longa duração (IALD) e à bomba de insulina. Excesso de estudos sobre o tema provoca recomendações divergentes e, em se tratando de tecnologias de alto custo, causa desconforto entre tomadores de decisão. Localizamos 11 revisões sistemáticas relevantes, contendo um total de 25 ECRs adequados, aos quais adicionamos três advindos de busca complementar. As IALD produziram redução estatisticamente significativa de 0,17% (IC95% -0,23; -0,12) na diferença média da A1C em comparação com a insulina NPH. Essa diferença não foi clinicamente significativa. Para hipoglicemias geral e noturna os resultados favoreceram as IALD com redução do risco relativo de 5% e 34%, respectivamente. Já para hipoglicemia grave, as IALD não apresentaram resultados estatisticamente significativos. Nesse contexto, as insulinas análogas de longa duração, ainda não cobertas pelo SUS a nível nacional, deveriam ser consideradas para discussão sobre cobertura, já que, no nosso modelo, apresentaram uma relação de custo-efetividade bem próxima ao limiar proposto, trazendo acréscimo importante no que diz respeito a utilidades e redução de complicações. Com relação à crítica sobre a pequena magnitude do efeito dos análogos de insulina de ação prolongada na A1C, é importante lembrar que seu papel principal no algoritmo para tratar a DM1 é melhorar o controle da glicose e diminuir o risco de hipoglicemia. Portanto, uma vez que A1C é uma média da glicemia dos últimos três meses, podemos assumir como um benefício nítido o fato de que essas insulinas diminuem a ocorrência de hipoglicemia (limite inferior da média) proporcionando manutenção ou mesmo pouca melhora da A1C. Outro fator de crítica da CONITEC é a importância das hipoglicemias como desfecho primário. Essa questão poderia ser questionada a profissionais de saúde de referência ou a pacientes, que pudessem relatar

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>a sua opinião quanto ao impacto negativo da hipoglicemia em suas vidas. Além disso é muito injusto por parte da CONITEC decidir negativamente pela incorporação das análogas devido ao alto custo. Cabe-se aqui sugerir que a Comissão considerasse a negociação de preços previamente à decisão, já que o fator preço aqui se mostra o aspecto mais importante da decisão negativa. Esse aspecto, que também se mostrou negativo por ocasião da incorporação das análogas de curta-duração, foi solucionado após a incorporação daquelas insulinas com um processo intenso de licitação e competição de mercado. A Comissão poderia, de maneira justa, imparcial e benéfica a uma parcela dos pacientes DM1, optar por promover tal negociação de preços após uma tomada de decisão coerente e baseada em evidências. Além de paciente, portadora de diabetes tipo 1 há 30 anos, sem complicações, sou pesquisadora da área e os estudos relativos ao meu doutorado, compilados em 3 artigos científicos que foram descritos aqui, foram realizados totalmente sem conflito de interesses financeiros, de forma absolutamente isenta e idônea.</p>	
28/01/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Pois não tenho condições de comprar! Todos devem receber de graça pois pagamos impostos para isso.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/01/2019	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, Vide arquivo em anexo</p> <p>3ª - Sim, Ver Item 4.3 do Documento Anexado</p> <p>4ª - Sim, Ver Item 4.3 do Documento anexado</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
28/01/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Trabalho a 38 anos na enfermagem e a 25 anos no setor de endocrinologia pos em dermatologia responsavel pe diabetico no meu posto e participo anualmente dos congresso SBD</p> <p>2ª - Sim, Paciente ja usam mantem aceitacao e controle maior das taxas glicemicas</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	