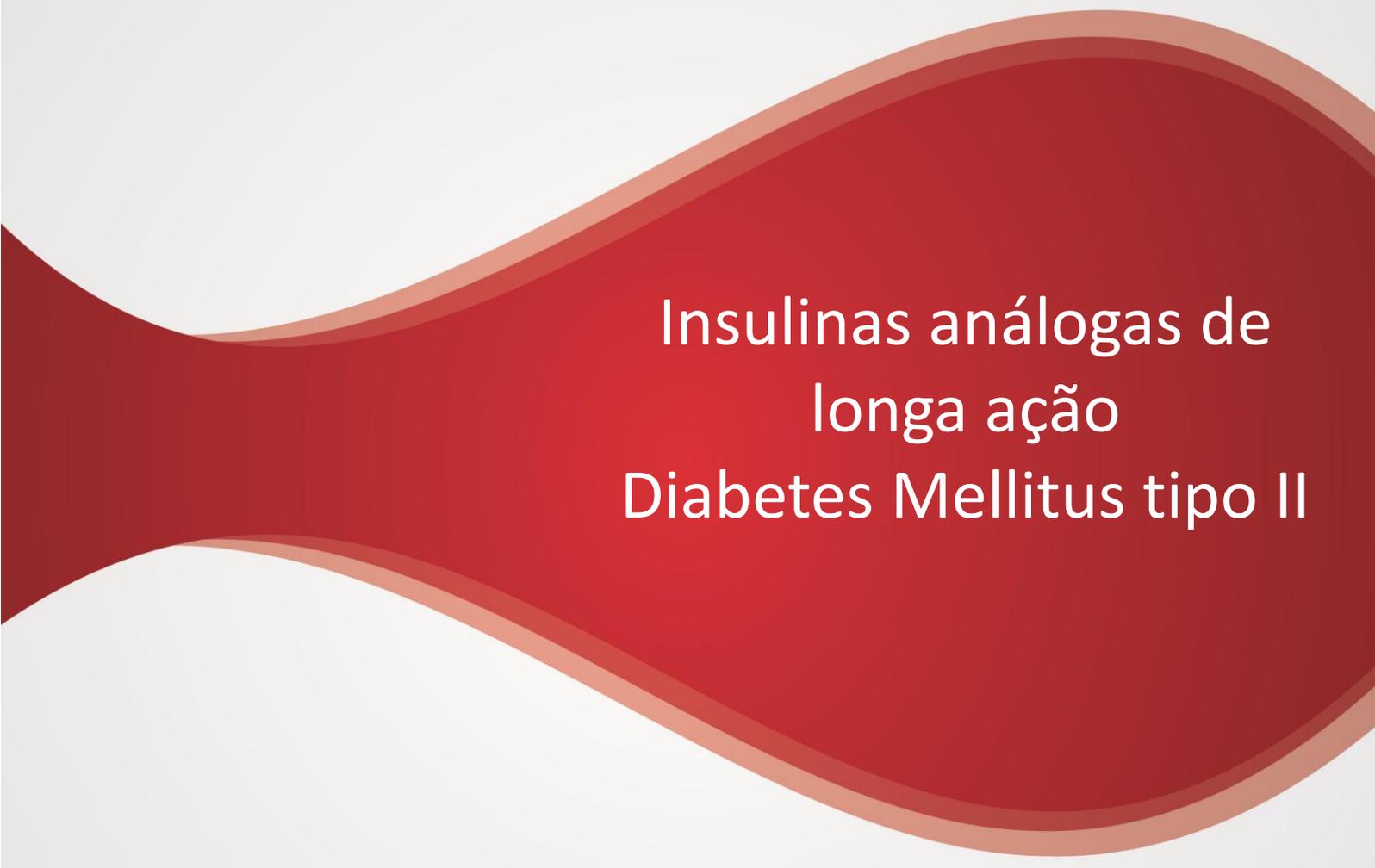


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Insulinas análogas de  
longa ação  
Diabetes Mellitus tipo II

Setembro de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de  
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 103

2014 - Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/conitec](http://www.saude.gov.br/conitec) -> CONITEC

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A DOENÇA .....	4
3.	A TECNOLOGIA .....	7
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	8
5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	14
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.6	
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	18
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	18
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	23
10.	DECISÃO.....	24
11.	REFERÊNCIAS.....	25

## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Insulinas Análogas de Longa Ação (Insulinas Detemir E Glargina)

**Indicação:** Diabetes Mellitus Tipo II

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde

**Contexto:** Diabetes Mellitus (DM), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é o termo que descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica e distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas resultantes de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. O diabetes tipo 2 (DM2) é a forma mais presente destas manifestações, atingindo mais de 90% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção de insulina. Desenvolve-se geralmente em adultos e tem sido relacionada à obesidade, falta de atividade física e hábitos alimentares não saudáveis. No Brasil, em 2012, a Sociedade Brasileira de Diabetes estimou mais de 12 milhões de diabéticos no país, atualizando os dados de acordo com o censo IBGE 2010. No tratamento do diabetes tipo 2, é recomendado um plano terapêutico que vise o controle glicêmico e a prevenção de complicações crônicas decorrentes da doença. Este plano deve englobar não apenas o tratamento farmacológico, mas também orientação nutricional e atividade física. Para o tratamento farmacológico, atualmente está disponível no SUS as insulinas de ação intermediária (insulina NPH) e de ação rápida (insulina regular), além de medicamentos hipoglicemiantes (biguanidas, derivados da uréia, sulfonamidas). Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis para o cuidado em diabetes as insulinas análogas de ação ultra-rápida (asparte, lispro e glulisina), longa ação (detemir e glargina), além de pré-misturas que contenham associações entre estas diversas opções. O presente relatório objetiva a avaliação de eficácia e custo das insulinas análogas de longa ação disponíveis no mercado brasileiro (insulina detemir e insulina glargina) frente à insulina NPH, para portadores de diabetes mellitus tipo 2.

**Pergunta:** As insulinas análogas de longa ação (insulina detemir e insulina glargina) são mais eficazes no controle do diabetes em relação à insulina NPH?

**Evidências científicas:** A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 não se mostrou superior à insulina NPH em relação ao controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia em jejum, redução da hipoglicemia severa e presença de efeitos adversos. No que diz respeito à menor ocorrência de hipoglicemia noturna, os resultados favorecem as insulinas análogas, mas deve-se avaliar o real benefício clínico frente à diferença aferida nos estudos. Deve-se, também, considerar as limitações metodológicas dos estudos, como a avaliação subjetiva e as diferentes definições para o episódio de hipoglicemia, o desenho aberto dos estudos, o potencial conflito de interesse de alguns autores e estudos patrocinados pelo produtor farmacêutico. Além disso, o curto período de seguimento impede a mensuração de efeitos primordiais (morbidade, mortalidade, complicações em longo prazo), impossibilitando a medida da real relevância clínica das insulinas análogas de longa ação em relação ao tratamento convencional (insulina NPH).

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Considerou-se na análise de impacto orçamentário a população estimada de diabéticos tipo 2, o percentual estimado deste grupo que faz uso de insulina, os preços médios de cada insulina obtido do Banco de Preços em saúde e o número frascos utilizados por paciente/ano. Considerando a prevalência da doença e a estimativa de crescimento populacional do IBGE para os próximos 5 anos, tem-se que o custo-incremental com a incorporação das insulinas análogas de longa duração para estes pacientes seria de mais de R\$ 13,5 bilhões ao longo de 5 anos.

**Discussão:** Observa-se que a literatura científica internacional aponta na direção de que não há evidências de que as insulinas análogas trazem melhoras significativas nas condições de saúde dos pacientes em relação ao tratamento convencional, e que o benefício clínico associado ao uso das insulinas análogas é discreto frente aos custos relacionados ao tratamento. As insulinas análogas (detemir e glargina) parecem não ser inferiores à insulina humana NPH, mas não está claro se apresentariam alguma superioridade em benefício clínico. Em um sistema de saúde com restrições orçamentárias, é de essencial importância a alocação de recursos de forma a maximizar o tratamento da população que recorre ao sistema. Mais

estudos são necessários para elucidar se, em algum grupo específico, como para pacientes que estão em alto risco de hipoglicemia, a disponibilização dos análogos de insulina poderia ser custo-efetiva. Contudo, é certo que qualquer intervenção farmacêutica isolada para o controle do diabetes não será bem sucedida caso não seja acompanhada de intervenções educacionais contínuas, adesão a estilo de vida saudável e monitoramento glicêmico adequado.

**Decisão:** A CONITEC, em sua 20ª reunião ordinária, recomendou inicialmente pela não incorporação no SUS das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) para o tratamento do diabetes mellitus tipo II. A consulta pública sobre este tema recebeu 137 contribuições, contando com a participação de pacientes/usuários, profissionais de saúde, familiares/amigos de pacientes, empresas produtoras das tecnologias avaliadas, secretarias municipais e estaduais de saúde, instituições de saúde/hospitais, sociedades médicas, associações de pacientes, Instituições de ensino e Ministério da Saúde. Todas as contribuições foram discutidas pela Plenária da CONITEC, no entanto, não foram apresentados estudos científicos adicionais que comprovassem a superioridade das insulinas análogas de longa ação em desfechos de eficácia, em especial o controle glicêmico, para esta população. Os membros da CONITEC, por unanimidade, deliberaram como recomendação final a não incorporação das insulinas análogas de longa ação (detemir e glargina) para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo II.

## 2. A DOENÇA

Diabetes Mellitus (DM), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é o termo que descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica e distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas resultantes de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos<sup>1</sup>.

Para a Sociedade Brasileira de Diabetes (SDB), a classificação atual do DM deve levar em conta a sua etiologia. Assim, convergente com associações internacionais e com a própria OMS, a Diabetes Mellitus é classificada em quatro classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de DM e DM gestacional<sup>2</sup>.

O diabetes tipo 2 (DM2) é a forma mais presente destas manifestações, atingindo mais de 90% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção de insulina. Desenvolve-se geralmente em adultos e tem sido relacionada à obesidade, falta de atividade física e hábitos alimentares não saudáveis<sup>1</sup>. No DM2, os pacientes não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado<sup>2</sup>.

Trata-se de uma doença de grande relevância em todo o mundo, principalmente porque o não tratamento ou o seu agravamento pode levar a desfechos graves como doença cardiovascular e cerebrovascular, cegueira, dano renal e morte, já sendo atualmente a principal causa de cegueira, amputações e insuficiência renal<sup>3</sup>. Estima-se que, em 2004, 3,4 milhões de pessoas morreram em consequência da elevação de glicose no sangue<sup>3</sup>. Doenças cardiovasculares correspondem de 50-80% das mortes em pessoas com diabetes<sup>3</sup>. As complicações do DM2 geram também altos custos aos sistemas de saúde, além dos custos intangíveis (dor, ansiedade, perda na qualidade de vida) que afetam diretamente a qualidade de vida dos afetados pela doença e suas famílias, a perda de produtividade com limitações no seu desempenho profissional e social<sup>4,5</sup>.

Para a Organização Mundial de Saúde é 347 milhões o número de pessoas com diabetes no mundo, sendo que 80% delas vivem em países em desenvolvimento, sendo a prevalência bastante divergente entre as diversas regiões<sup>6</sup>. No Brasil, em 2012, a SDB estimou

mais de 12 milhões de diabéticos no país, atualizando os dados de acordo com o senso IBGE 2010<sup>7</sup>. De acordo com os números do VIGITEL 2011<sup>8</sup>, no conjunto da população adulta das 27 cidades estudadas no Brasil, a frequência do diagnóstico médico prévio de diabetes foi de 5,6%, sendo de 5,2% entre homens e de 6,0% entre mulheres. Em ambos os sexos, o diagnóstico da doença se tornou mais comum com a idade, a partir dos 45 anos para homens e a partir de 35 anos para as mulheres. Mais de um quinto dos homens e das mulheres com 65 anos ou mais de idade referiram diagnóstico médico de diabetes. O envelhecimento da população, a urbanização crescente e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis como sedentarismo, dieta inadequada e obesidade têm sido apontados como os grandes responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência do diabetes tipo 2 em todo o mundo<sup>9</sup>. No caso do diabetes tipo 2, vale lembrar que há muitos casos não diagnosticados, seja pelo caráter silencioso da doença em sua fase inicial ou mesmo pela falta de assistência médica periódica de muitos grupos populacionais.

### **Tratamento**

No tratamento do diabetes tipo 2, é recomendado um plano terapêutico que vise o controle glicêmico e a prevenção de complicações crônicas decorrentes da doença. Para isso, este plano deve englobar não apenas o tratamento farmacológico, mas medidas que conduzam à mudança de estilo vida, com orientação nutricional e atividade física, pois existem comprovadas evidências do impacto do tratamento não farmacológico na melhoria de parâmetros importantes para a doença, como redução da hemoglobina glicada, sensibilidade à insulina, diminuição do colesterol, perda de peso e gordura visceral, diminuição do risco de doença cardiovascular e melhora da qualidade de vida<sup>10,11,12</sup>.

Em relação ao tratamento farmacológico, atualmente está disponível no SUS para o tratamento da DM2 as insulinas de ação intermediária (insulina NPH) e de ação rápida (insulina regular), além de medicamentos hipoglicemiantes (biguanidas, derivados da uréia, sulfonamidas). Embora não existam regras rígidas para a escolha da terapia antidiabética, algumas recomendações podem auxiliar o médico a definir qual o tratamento mais apropriado e as mudanças progressivas com o avanço da doença. A Sociedade Brasileira de Diabetes, em 2011, divulgou um novo algoritmo<sup>13</sup> para o tratamento da diabetes tipo 2, considerando as

diversas condutas iniciais de acordo com as manifestações do pacientes e parâmetros laboratoriais. Os manejos iniciais geralmente envolvem mudança de hábitos de vida e antidiabéticos orais, iniciando insulino terapia somente quando há manifestações severas já ao diagnóstico ou em situações especiais. Segundo este mesmo documento, na maior parte das vezes a introdução da insulino terapia só é indicada no DM2 quando não se atingem as metas laboratoriais adequadas com os agentes orais e também, com quando ocorre hiperglicemia sintomática, fundamentalmente, emagrecimento<sup>13</sup>. O processo de insulino zação no DM2 tem diversas etapas, desde aquelas em que a insulina é associada aos antidiabéticos orais a fim de melhorar a glicemia, até a insulino zação plena, em que uma ou duas doses de insulina intermediária ou de longa ação (insulina basal) é associada a três doses de insulina ou de análogo de curta duração (para cobertura prandial)<sup>13</sup>.

Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis no mercado, as insulinas análogas de ação ultra-rápida (asparte, lispro e glusilina), longa ação (detemir e glargina), além de pré-misturas que contenham associações entre estas diversas opções. Em relação à forma de administração, além da administração periódica das insulinas por injeção subcutânea (utilizando-se seringas), existem as canetas aplicadoras (sistemas multidoses) e também o sistema de infusão contínua de insulina, que é feito através do uso de bombas de infusão. Cada um destes sistemas apresenta suas particularidades, vantagens, desvantagens e limitações.

O presente relatório objetiva a avaliação de eficácia das insulinas análogas de longa ação disponíveis no mercado brasileiro (insulina detemir e insulina glargina) frente à insulina NPH, para portadores de diabetes mellitus tipo 2.

### **3. A TECNOLOGIA**

#### **Insulinas análogas de longa ação**

As insulinas análogas de longa ação são resultantes de mudanças estruturais na molécula de insulina humana, obtida a partir da tecnologia do DNA-recombinante, com o objetivo de estender a duração do efeito e diminuir a variação intra-individual<sup>14</sup>. São

consideradas alternativas terapêuticas para o controle glicêmico basal, possuindo o mesmo objetivo da insulina NPH.

A insulina glargina, registrada no Brasil sob o nome comercial Lantus<sup>®</sup>, é produzida pelo laboratório farmacêutico Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, na forma farmacêutica solução injetável de concentração 100 UI/ mL. É menos solúvel em pH fisiológico (neutro) do que a insulina humana nativa e se torna completamente solúvel em pH 4 (correspondente ao pH ácido da solução injetável da insulina glargina). Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando à formação de micro-precipitados, dos quais pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, resultando em absorção retardada, sem picos de ação pronunciados e permitindo administração única ao dia<sup>14</sup>.

A insulina detemir, registrada no Brasil sob o nome comercial Levemir<sup>®</sup>, é produzida pelo laboratório farmacêutico Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda, na forma farmacêutica solução injetável de concentração 100 UI/mL. É um derivado acetilado da insulina humana recombinante que, ao ser injetado, liga-se à albumina, prolongando sua duração<sup>14</sup>.

Revisão Cochrane de Swinnen *et al.*, em 2011<sup>15</sup>, demonstrou não haver diferença clinicamente relevante na eficácia e segurança entre as insulinas detemir e glargina. Não foram encontradas diferenças no controle glicêmico (Hb1Ac), ocorrência de hipoglicemia e variabilidade da glicemia de jejum. Não houve dados para avaliação de desfechos em qualidade de vida, custos ou mortalidade.

As evidências clínicas apresentadas a seguir têm como objetivo responder se as insulinas análogas de ação prolongada, glargina e detemir, são mais eficazes que a insulina NPH no controle da DM2, em pessoas acometidas pelo diabetes mellitus tipo 2.

#### 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar a melhor evidência científica disponível sobre o tema. Para isso, foi considerada a estratégia de busca descrita na **Tabela 1**. Considerando o grande número de

publicações sobre o tema, restringiram-se os resultados apenas às revisões sistemáticas disponíveis, entendendo que esta é a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento.

A busca por evidências sobre a eficácia das insulinas glargina e detemir em comparação à insulina NPH no controle do DM2 foi realizada nas bases de dados *MEDLINE* (via *Pubmed*), *Cochrane Library* (via *Bireme*) e *Centre for Reviews and Dissemination*, conforme estratégias de busca descritas abaixo:

**Tabela 1. Busca por revisões sistemáticas**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
<b>Medline (via PubMed)</b>	((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND "Insulin, Long-Acting"[Mesh]) OR "glargine"[Supplementary Concept]) OR "insulin detemir"[Supplementary Concept]) OR "isophane insulin, human"[Supplementary Concept])	75	3
<b>Cochrane (via Bireme)</b>	((glargine or lantus or detemir or levemir or (long and acting and insulin)):ti)	23	1
<b>CRD</b>	detemir OR levemir OR glargine OR lantus OR (long acting insulin)	3	0

Critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não os de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos sem grupo comparador, duplicidade de estudos (já selecionados em outra base) e estudos escritos em outro idioma que não o inglês, português ou espanhol. Foram também excluídas as revisões onde não foi possível resgatar o seu conteúdo na íntegra. Não houve restrições com relação à data de publicação, sendo resgatados estudos até a data de 14/10/2013.

#### **Frier et al., 2013<sup>16</sup>**

Os critérios de inclusão da revisão foram: ensaios clínicos randomizados, controlados, com duração acima de 12 semanas, comparando insulina detemir com insulina NPH em pacientes adultos, não-hospitalizados com DM1 ou DM2. A maioria dos estudos se referiam ao diabetes tipo 1, com apenas 5 deles se referindo a pacientes DM2<sup>17,18,19,20,21</sup>. Assim, apesar de mais recente, esta revisão incluiu apenas artigos já citados em revisões anteriores. Os

resultados foram exibidos de forma qualitativa, através de escores que traduziam a superioridade ou não em relação ao comparador. Na análise conjunta dos estudos envolvendo pacientes com DM2 os autores concluíram que o controle glicêmico e glicemia em jejum não diferiram entre os grupos, sendo um melhor resultado para a insulina detemir observado no menor ganho de peso, frequência de hipoglicemia total e variabilidade glicêmica intra-indivíduo. Houve suporte editorial da empresa produtora da insulina detemir (Novo Nordisk) nesta revisão, além da declaração de vínculos de consultoria com a empresa, pelos autores.

#### Waught et al., 2010<sup>22</sup>

Conduziram um informe de avaliação tecnológica sobre o manejo do DM tipo 2 com o intuito de atualizar o informe do NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence), publicado em maio de 2008. Esse documento contemplou 14 ECR sobre insulina glargina e apenas 2 ECR sobre insulina detemir, abrangendo os estudos já identificados nas revisões sistemáticas de Wang et al.(2003)<sup>23</sup>, Warren et al.(2004)<sup>24</sup>, Horvath et al.(2007)<sup>25</sup>, Tran et al.(2007)<sup>26</sup>, e Duckwort et al.(2007)<sup>27</sup>. Os desfechos analisados foram: controle glicêmico, por meio da medida da hemoglobina glicada (HbA1c), episódios de hipoglicemia, alterações no peso, eventos adversos, a qualidade de vida e custos. Em relação ao controle glicêmico, não houve diferença no nível de HbA1c entre as insulina análogas e NPH, assim como em relação à frequência de hipoglicemia severa. No entanto, a hipoglicemia noturna foi menos frequente com as insulinas análogas de longa duração. As meta-análises mostraram que aqueles que utilizaram a insulina detemir tiveram ganho de peso menor do que aqueles em uso da insulina NPH (1,2 kg; 95% IC -1,6 a -0,8). Já em relação à insulina glargina, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

**Tabela 2. Desfechos da revisão de Waught et al.<sup>22</sup>, 2010.**

Desfechos analisados	Resultados	Significância estatística
<b>Controle glicêmico (HbA1c)</b>	<i>Diferença (ponderada) entre as médias de HBA1c</i> Insulina Glargina x NPH= -0,00 (IC95% -0,11 a 0,10)	NS
<b>Hipoglicemia</b>	Insulina Detemir x NPH= 0,07 (IC95% -0,03 a 0,18)	NS
	<i>Risco Relativo</i>	

<b>Severa</b>	Insulina Glargina x NPH= 0,82 (IC95% 0,45 a 1,49)	NS
	Insulina Detemir x NPH= 0,59 (IC95% 0,15 a 2,24)	NS
<b>Hipoglicemia sintomática</b>	<u>Risco Relativo</u>	
	Insulina Glargina x NPH= 0,80 (IC95% 0,68 a 0,93)	NR
	Insulina Detemir x NPH- não há dados	
<b>Hipoglicemia noturna</b>	<u>Risco Relativo</u>	
	Insulina Glargina x NPH= 0,54 (IC95% 0,43 a 0,69)	p<0,00001
	Insulina Detemir x NPH =0,54 (IC95% 0,24 a 0,68)	p<0,00001
<b>Hipoglicemia total</b>	<u>Risco Relativo</u>	
	Insulina Glargina x NPH= 0,89 (IC95% 0,83 a 0,96)	p< 0,002
	Insulina Detemir x NPH =0,68 (IC95% 0,54 a 0,86)	p< 0,001

NS= não significante. NR= não relatado.

### Monami et al., 2008<sup>28</sup>

Esta revisão comparou os efeitos das insulinas análogas (glargina e detemir) com a insulina NPH, em estudos com mais de 12 semanas de seguimento com pacientes em uso destas insulinas associadas a medicamentos orais ou insulinas pré-prandiais. O principal desfecho avaliado foi a hemoglobina glicada, e secundariamente, a variação no índice de massa corpórea, e os diversos tipos de hipoglicemia (sintomática, noturna, severa). Foram incluídos 14 estudos, 11 deles comparando insulina glargina e NPH e 03 comparando insulina detemir e NPH. Os análogos de longa ação não demonstraram melhoras significativas na hemoglobina glicada em relação à insulina NPH. Quando analisados o efeito das insulinas análogas em relação ao ganho de peso, a insulina detemir foi associada a um menor ganho de peso, em relação à NPH e glargina. Ambas as insulinas análogas foram associadas a um risco reduzido de hipoglicemia sintomática e hipoglicemia noturna (OR: 0,46[0,38–0,55] e 0,69 [0,60–0,80]; com p<0,01), mas em relação à hipoglicemia total não houve diferença estatística

entre os tratamentos. Os estudos da revisão foram, em sua maioria, patrocinados pelos produtores dos medicamentos.

**Tabela 3. Resumos das características dos estudos incluídos na revisão de Monami et al<sup>28</sup>, 2008.**

Estudo	Insulina	Tempo do estudo (semanas)	Idade média	Duração do diabetes em anos	Definição de hipoglicemia (m/mol)	Financiamento do estudo
Haak <sup>17</sup>	Detemir	26	60	13,0	< 2,8	Novo-Nordisk
Fritche <sup>29</sup>	Glargina	24	61	7,1	< 4,2	Sanofi-Aventis
Hermansen <sup>21</sup>	Detemir	26	61	9,7	< 3,0	Não reportado
Riddle <sup>30</sup>	Glargina	24	55	8,7	< 4,0	Sanofi-Aventis
Rosenstock <sup>31</sup>	Glargina	28	59	13,7	< 2,8	Não reportado
Eliaschewitz <sup>32</sup>	Glargina	24	56	10,0	2,8/4,2	Sanofi-Aventis
Massi <sup>33</sup>	Glargina	52	60	10,0	< 2,8	Sanofi-Aventis
Yki-Yarvinen <sup>34</sup>	Glargina	36	56	9,0	< 4,0	Sanofi-Aventis
Fonseca <sup>35</sup>	Glargina	28	58	12,5	< 2,8	Sanofi-Aventis
Pan <sup>36</sup>	Glargina	24	56	10,1	< 2,8	Sanofi-Aventis
Philis-Tsimikas <sup>19</sup>	Detemir	20	59	10,3	< 3,1	Novo-Nordisk
Wang <sup>37</sup>	Glargina	12	56	10,1	< 3,0	Não reportado
Yki-Yarvinen <sup>38</sup>	Glargina	52	59	10,0	<2,8	Sanofi-Aventis
Yokoyama <sup>39</sup>	Glargina	26	61	13,0	Não reportado	Não reportado

**Tabela 4. Desfechos da revisão de Monami et al<sup>28</sup>,2008.**

Desfechos analisados	Resultados	Significância estatística
Controle glicêmico (HbA1c)	Sem diferenças de HbA1c no final do seguimento entre análogas e NPH.	NS
Hipoglicemia noturna	Odds Ratio Insulinas Análogas x NPH= 0,46 (IC95% 0,38 a 0,55)	p<0,01

NS= não significante.

### Busca Cochrane

**Horvath et al., 2007<sup>40</sup>**

Esta revisão Cochrane comparou os efeitos das insulinas análogas de longa duração em relação à insulina NPH nos portadores de DM2. Os estudos foram obtidos das bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e publicações indicadas por especialistas e empresas produtoras das insulinas. Foram incluídos estudos randomizados controlados de no mínimo 24 semanas em adultos com DM2. Seis estudos compararam insulina glargina com NPH e dois estudos compararam insulina detemir e NPH. Um total de 1715 pacientes foram randomizados para uso de insulina glargina e 578 para insulina detemir. A duração dos estudos variou de 24 a 52 semanas. Controle metabólico, medido pela hemoglobina glicada como um desfecho substituto, e efeitos adversos não diferiram de forma clinicamente relevante entre os grupos em tratamento. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa para hipoglicemia grave nos estudos avaliados, observou-se menor ocorrência de hipoglicemia noturna, sintomática e total nos pacientes em uso da insulina glargina ou detemir, porém, o benefício clínico da diferença observada é incerto. Nenhuma evidência de efeito benéfico em desfechos como mortalidade, morbidade e qualidade de vida foi obtida. A qualidade metodológica dos estudos foi classificada como baixa.

**Tabela 5. Resumos dos desfechos dos estudos incluídos na revisão de Horvath et al., 2007<sup>40</sup>**

<b>Hipoglicemia</b>				
<b>Desfecho</b>	<b>N° de estudos</b>	<b>N° de Participantes</b>	<b>Medida estatística</b>	<b>Resultado</b>
<b>Hipoglicemia severa Glargina x NPH</b>	4	2207	Odds Ratio, IC 95%	0,70 [0,40; 1,23] p=0,18
<b>Hipoglicemia severa Detemir x NPH</b>	2	980	Odds Ratio, IC 95%	0,50 [0,18; 1,38] p=0,005
<b>Hipoglicemia sintomática Glargina x NPH</b>	3	1458	Risco Relativo, IC 95%	0,84 [0,75; 0,95] p<0,001
<b>Hipoglicemia total Detemir x NPH</b>	2	980	Risco Relativo, IC 95%	0,82 [0,74; 0,90] p < 0,0001
<b>Hipoglicemia Noturna Glargina x NPH</b>	3	1458	Risco Relativo, IC 95%	0,66 [0,55; 0,80] p<0,00001
<b>Hipoglicemia Noturna Detemir x NPH</b>	2	980	Risco Relativo, IC 95%	0,63 [0,52; 0,76] p<0,00001
<b>Hemoglobina glicada</b>				
<b>Desfecho</b>	<b>N° de estudos</b>	<b>N° de Participantes</b>	<b>Medida estatística</b>	<b>Resultado</b>
<b>Mudança na HbA1c Glargina x NPH</b>	4	1568	Diferença Média IC 95%	0,05 [-0,08; 0,17]
<b>Mudança in HbA1c</b>	6	2902	Diferença Média	-0,00 [-0,10; 0,09]

(Desvio padrão combinado) Glargina x NPH		IC 95%		
Mudança na HbA1c Detemir x NPH	2	967	Diferença Média IC 95%	0,12 [0,01; 0,23]
Mudança na HbA1c (Desvio Padrão combinado) Detemir x NPH	2	967	Diferença Média IC 95%	0,15 [-0,02; 0,32]

### Considerações sobre a evidência científica disponível

Foram identificadas também as revisões de Pontiroli<sup>41</sup>, Avendonk<sup>42</sup>, Tran<sup>43</sup>. Os resultados dos parâmetros clínicos nestes estudos foram semelhantes aos relatados nas revisões acima e por isso não serão descritos, principalmente por contemplarem essencialmente os mesmos estudos já contemplados nas revisões constantes deste relatório. A busca de uma forma geral evidenciou pequena quantidade de estudos comparando diretamente a insulina detemir e NPH em pacientes com diabetes tipo 2, com maior número de publicações se relacionando à insulina glargina, ou analisando os análogos de longa duração de forma geral. Foi destacado também em todas as revisões, a heterogeneidade e baixa qualidade dos estudos, a falha de cegamento, as diferentes populações ou associações de tratamento no mesmo braço do estudo (ex: pacientes que já haviam feito uso prévio de insulina ou não, insulina análoga de longa ação + antidiabéticos orais, insulina análoga de longa ação + insulina rápida), as diferentes definições para o episódio de hipoglicemia, o patrocínio dos estudos e revisões pelo produtor dos medicamentos e a declaração de conflito de interesse de autores.

Assim, a literatura científica internacional aponta na direção de que não há evidências robustas que as insulinas análogas trazem melhoras significativas nas condições de saúde dos pacientes. Além disso, existe divergência na literatura médico-científica quanto à maior efetividade do tratamento com insulinas análogas. Alguns deles defendem que a maior conveniência das insulinas análogas, levaria a uma maior comodidade ao paciente e consequentemente a maior adesão, diminuindo a incidência de hipoglicemia e poupando recursos do sistema de saúde com eventos adversos relacionados ao diabetes<sup>44,45</sup>. Frente a tantas incertezas em relação ao real acréscimo de benefício clínico das insulinas análogas de longa-ação em relação à insulina NPH, e considerando que as insulinas análogas de longa

duração são muito mais custosas que a insulina humana NPH, deve-se analisar criteriosamente a relevância de sua incorporação num sistema público de recursos limitados.

## 5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Considerando um possível cenário de incorporação de insulinas análogas no SUS em substituição à insulina NPH, teríamos:

- População Brasileira de 2013, segundo o IBGE: 201.032.714<sup>46</sup>
- Portadores de diabetes no Brasil: 12.054.827<sup>47</sup>
- Percentual de diabéticos com o tipo 2 da doença: 90%<sup>1</sup> : 10.849.344
- Proporção estimada de pacientes com DM2 que fazem uso de insulinas<sup>48, 49, 50</sup>:  
30% = 3.254.803 pacientes.
- Taxa de crescimento da população: 0,8143%<sup>i</sup>.
- População com DM2 elegível ao tratamento no 1º ano da análise: 3.254.803.

Para chegar ao número de novos pacientes elegíveis em cada ano, multiplicou-se a população do período anterior pela taxa de crescimento. Assim, se no primeiro ano tem-se 3.254.803 pacientes elegíveis, nos anos seguintes seriam somados a essa população 26.503, 26.719, 26.937 e 27.156 pacientes.

**Tabela 6. População em tratamento nos próximos 5 anos.**

	1º ano de tratamento	2º ano de tratamento	3º ano de tratamento	4º ano de tratamento	5º ano de tratamento	Total de pacientes
1º ano do modelo	3.254.803	0	0	0	0	3.254.803
2º ano do modelo	26.503	3.254.803	0	0	0	3.281.306
3º ano do modelo	26.719	26.503	3.254.803	0	0	3.308.025
4º ano do modelo	26.937	26.719	26.503	3.254.803	0	3.334.962
5º ano do modelo	27.156	26.937	26.719	26.503	3.254.803	3.362.118

A estimativa do gasto anual com o uso de frascos/refis de insulinas no paciente diabético, em especial do DM2, é dificultada principalmente pelo fato dos diferentes regimes de insulinoterapia em um paciente DM2: enquanto uma parte dos pacientes utiliza a insulina

<sup>i</sup> Na falta de dados sobre a incidência de DM2, assumiu-se que a população com diabetes crescerá na mesma taxa que a população brasileira nos próximos cinco anos. Taxa calculada a partir de IBGE (2013).

como uma complementação ao seu regime terapêutico com hipoglicemiantes orais, outros a utilizam em um regime de insulinização plena (estágios mais avançados do diabetes mellitus tipo 2). Além disso, sabe-se que grande parte dos pacientes DM2 é obesa, e, portanto, utilizam doses maiores de insulina para um bom controle metabólico. Assim, para estimar o impacto orçamentário com a introdução das insulinas análogas de longa ação foi considerado o melhor cenário, onde um paciente adulto (70 kg) utiliza uma dose padrão de 0,2UI/Kg ao dia <sup>2,51</sup>, ou seja 14 UI/dia, tanto para a insulinas análogas (detemir e glargina), quanto para a insulina NPH. Assim, considerando essa dose, cada paciente de insulina análoga utilizaria 1,4 refis/mês (apresentação de 3 mL - 100 UI/mL), ao passo que 1 frasco de insulina NPH (apresentação de 10 mL- 100 UI/mL) seria suficiente para um período máximo de 30 dias, já considerando as perdas na aplicação e a estabilidade da formulação depois de aberta a embalagem, visto que, por orientação da maioria dos fabricantes, é necessário se desprezar o conteúdo remanescente dos frascos após 30 dias de utilização.

Assim, teríamos anualmente uso de 12 frascos de insulina NPH para cada 17 refis de insulina análoga (glargina ou detemir). Considerando os preços médios obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS)<sup>52</sup> para as insulinas, conforme se segue:

- Preço médio da insulina glargina pelo BPS: R\$ 64,08
- Preço médio da insulina detemir pelo BPS: R\$ 56,54
- Preço médio da insulina NPH pelo BPS: R\$ 12,03 **Erro! Indicador não definido.**

E assumindo-se a incorporação da insulina análoga de menor valor em relação à insulina NPH, obtêm-se os seguintes valores para o custo de tratamento.

**Tabela 7. Custo de tratamento por anos de seguimento**

Ano de tratamento	Custo anual: Insulinas análogas	Custo anual: Insulina NPH
1	R\$ 3.128.451.547,54	R\$ 469.988.345,52
2	R\$ 3.153.925.701,08	R\$ 473.815.336,32
3	R\$ 3.179.607.469,50	R\$ 477.673.517,16
4	R\$ 3.205.498.775,16	R\$ 481.563.176,86
5	R\$ 3.231.600.579,24	R\$ 485.484.459,82
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 15.899.084.072,52</b>	<b>R\$ 2.388.524.835,68</b>
<b>Custo incremental</b>	<b>R\$ 13.510.559.236,84</b>	-----

A projeção ilustrada representa um custo adicional de mais de 13,5 bilhões de reais com a incorporação das insulinas análogas de longa ação, em relação ao tratamento convencional já disponibilizado.

Consideram-se como principais limitações nesta avaliação de impacto orçamentário a imprecisão de dados de prevalência e incidência da doença no país e a falta de uma estimativa nacional do número de pacientes DM2 que utilizam insulina em seu tratamento. A estimativa utilizada para o cálculo referente ao número de pacientes DM2 que utilizam insulina no seu tratamento (30%) pode estar superestimada, pois provêm de dados de países desenvolvidos, onde o acesso ao diagnóstico, ao tratamento e ao acompanhamento da doença pode ser diferenciado.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 não mostrou que esta fosse superior à insulina NPH em relação ao controle glicêmico medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia em jejum, redução da hipoglicemia severa e presença de efeitos adversos (segurança). No que diz respeito à menor ocorrência de hipoglicemia noturna, os resultados tendem a favorecer as insulinas análogas, mas deve-se avaliar o real benefício clínico frente à diferença aferida nos estudos. Deve-se, também, considerar as limitações metodológicas dos estudos, como a avaliação subjetiva e as diferentes definições para o episódio de hipoglicemia, o desenho aberto dos estudos, o potencial conflito de interesse de alguns autores e estudos patrocinados pelo produtor farmacêutico. Além disso, o curto período de seguimento dos estudos impede a mensuração de efeitos primordiais (morbidade, mortalidade, complicações em longo prazo), impossibilitando a medida da real relevância clínica das insulinas análogas de longa ação em relação ao tratamento convencional (insulina NPH). Assim, observa-se que a literatura científica internacional aponta na direção de que não há evidências de que as insulinas análogas trazem melhoras significativas nas condições de saúde dos pacientes e que o benefício clínico associado ao uso das insulinas análogas é ainda discreto frente aos custos relacionados ao tratamento. As insulinas análogas de longa ação

(detemir e glargina) parecem não ser inferiores à insulina humana NPH, mas também não está claro se apresentariam alguma superioridade em benefício clínico.

O impacto orçamentário também se apresentou como um obstáculo na incorporação destas insulinas análogas, quando consideramos o grande aporte de recursos necessários para a sua introdução e o seu benefício clínico incerto frente à insulina NPH. Em um sistema de saúde com restrições orçamentárias, é de essencial importância a alocação de recursos de forma a maximizar o tratamento da população que recorre ao sistema. Considerando o aumento crescente na prevalência do diabetes tipo 2 e dos crescentes custos envolvidos na possível aquisição de análogos de insulina de longa ação, deve-se considerar as consequências econômicas em longo prazo de fornecer estes medicamentos de forma eficiente a uma população crescente em um sistema de recursos finitos. Mais estudos são necessários para elucidar se, em algum grupo específico, como para pacientes que estão em alto risco de hipoglicemia, a disponibilização destes análogos de insulina poderia ser custo-efetiva, ou seja, os benefícios advindos da sua inclusão superariam os custos. Hoje não existe no país nenhuma estimativa de quantos pacientes com DM2 fazem parte deste subgrupo com hipoglicemia recorrente ou mal controlada. Contudo, é certo que qualquer intervenção farmacêutica isolada para o controle do diabetes não será bem sucedida caso não seja acompanhada de intervenções educacionais contínuas, adoção de estilo de vida saudável e monitoramento glicêmico adequado. Essa relação entre acompanhamento do tratamento, educação continuada e melhores resultados clínicos tem sido mais bem estudada com resultados importantes publicados<sup>53,54,55</sup>, mostrando uma melhora sustentada do controle glicêmico e redução do risco de hipoglicemia nos grupos submetidos a essas intervenções e seguimento.

## **7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 20ª reunião ordinária, realizada nos dias 06 e 07/11/2013, recomendou inicialmente pela não incorporação no SUS das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) para o diabetes mellitus tipo 2. Considerou-se que os estudos não comprovaram a superioridade do tratamento com estes agentes em relação ao tratamento com insulina NPH, usando para isso as medidas principais de controle da doença. Além do alto custo destas insulinas análogas, as diferenças observadas mostraram-se incertas

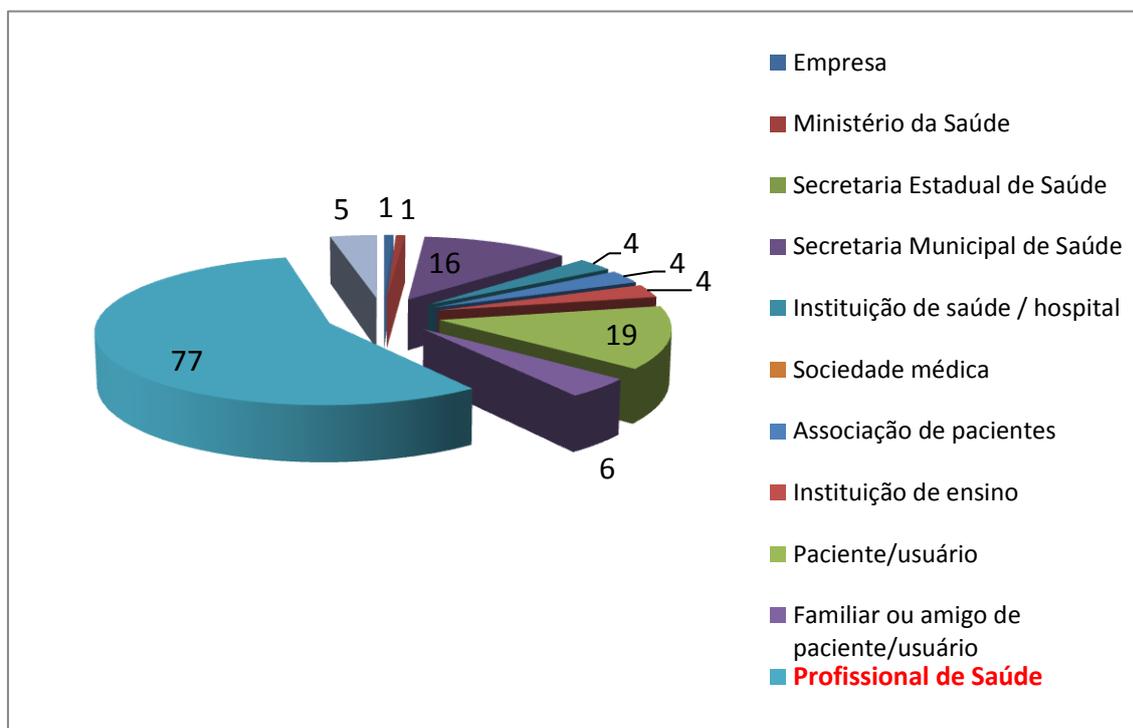
quanto à sua relevância clínica, assim como a falta de estudos de melhor qualidade metodológica que corroborem para a recomendação supracitada.

## 8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública do relatório CONITEC nº 103, que avaliou a solicitação de incorporação das insulinas análogas de longa ação para o Diabetes Tipo II foi realizada entre os dias 17/02/2014 e 25/03/2014. Foram recebidas 137 contribuições durante a consulta pública. Somente foram consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

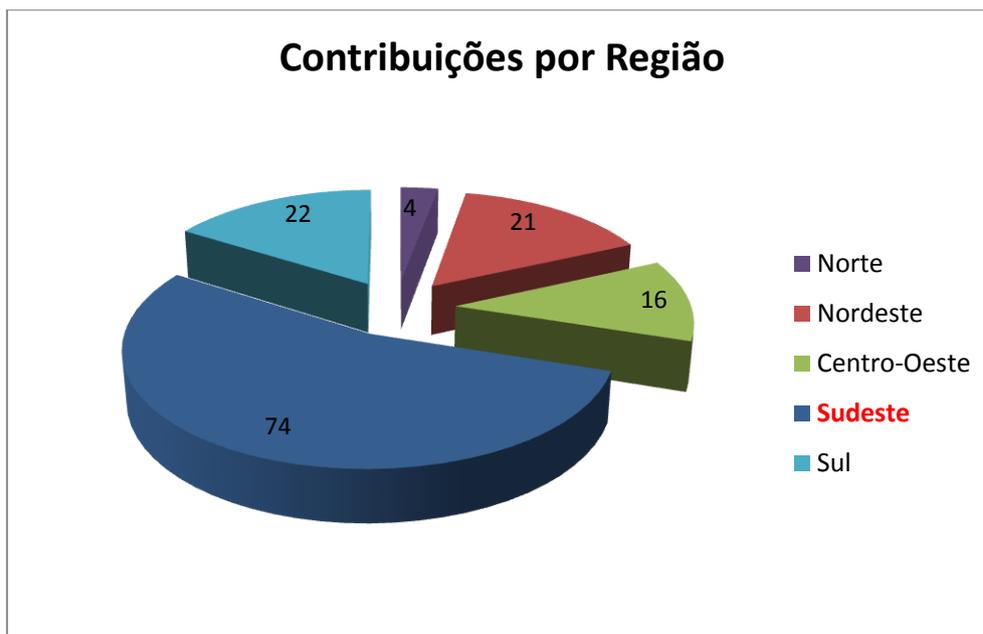
Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 56,2% (n= 77) se referiram a contribuições de profissionais de saúde, e as demais representaram contribuições de pacientes/usuários, familiares ou amigos de pacientes, empresas produtoras, secretarias de saúde, instituições de saúde/hospitais, sociedades médicas, associações de pacientes, Instituições de ensino, Ministério da Saúde e outras, conforme gráfico abaixo:

**Gráfico 1. Contribuições de consulta pública**



Observou-se participação de todas as regiões do país, com ampla predominância da região sudeste, conforme **Gráfico 2**

**Gráfico 2. Contribuições por região geográfica brasileira**



A fim de facilitar a síntese das contribuições neste relatório, apresentaremos os principais temas levantados, de acordo com cada categoria de contribuições.

- **Pacientes:**

O foco das contribuições dos pacientes/usuários foram relatos sobre a melhora do tratamento com o uso das insulinas análogas de longa ação, identificado principalmente pela menor ocorrência de hipoglicemias. Ressaltou-se também a importância de ter outras opções terapêuticas de tratamento.

- **Profissionais de saúde:**

Pontos importantes da contribuição desta categoria:

- Reforça-se que na prática clínica há grupos de pacientes que não se adaptam ao uso da insulina NPH.
- Observa-se na prática clínica benefício para determinados pacientes (subgrupos) em uso de insulinas análogas, principalmente aqueles em insulinização plena, com presença de coronariopatias, hipoglicemias severas e insuficiência renal.
- Defesa da dispensação de insulinas análogas mediante controle rigoroso, sendo a triagem realizada por especialistas.
- Aumento na adesão do tratamento.
- Mais opções terapêuticas de tratamento aos profissionais de saúde.
- Redução do número de hipoglicemias e aumento de qualidade de vida.
- O uso das insulinas análogas diminuiriam custos indiretos do sistema de saúde com internações e complicações da doença.
- Criação de critérios rígidos para prescrição e dispensação no SUS.

- **Empresas produtoras de insulinas**

Uma empresa produtora de insulinas análogas se manifestou nesta consulta pública sugerindo a incorporação de seus produtos em subgrupos de pacientes com DM1.

A empresa Eli Lilly, sugeriu a incorporação de dois tipos de insulinas análogas pré-misturas (Humalog Mix), representando um custo incremental de aproximadamente 5 bilhões de reais numa população estimada 3,3 milhões de pessoas.

- **Secretarias municipais de saúde**

A maioria das Secretarias se manifestou favorável à incorporação, exceto a Secretaria de Saúde de um município do Paraná que relatou que de acordo com pesquisas realizadas neste município, pessoas que fazem uso de insulinas de alto custo análogas não tiveram melhora significativa, em relação à Insulina NPH, portanto posicionou-se contra a incorporação destas insulinas no SUS, principalmente pelo impacto financeiro que causariam ao sistema. Outro município apontou a falta de educação em diabetes tanto dos pacientes quanto dos profissionais de saúde, uma questão a ser melhorada e associada ao fornecimento de medicamentos.

- **Outros grupos**

Nesta categoria estão as contribuições em menor número, mas não menos importantes, feitas por Secretarias Estaduais de Saúde, associação de pacientes, familiares/amigos de pacientes, Instituições de saúde e de ensino, sociedades médicas e qualquer contribuição que não se encaixe nos grupos citados. Estas contribuições, de um modo geral, reforçam a opinião sobre a incorporação das insulinas análogas lentas para um grupo específico de pacientes, com vistas a diminuir número de complicações agudas e crônicas da doença.

Foi solicitado por alguns participantes, bem como por área técnica do Ministério da Saúde a correção do impacto orçamentário em relação ao número de frascos de insulina NPH a serem utilizados por paciente/ano, considerando as recomendações da maioria dos fabricantes de se desprezar o conteúdo excedente após 30 dias do início de utilização do produto devido ao comprometimento de estabilidade da formulação pós-aberta. A correção foi feita e publicada na versão final deste relatório.

### **Considerações sobre a Consulta Pública**

Ao todo foram anexados 28 documentos a esta consulta, todos estes avaliados para a análise final das contribuições. Nestes documentos constam artigos científicos, revisões sobre o tema, análises econômicas realizadas em outros países além de diretrizes de sociedades científicas e protocolos de outros estados e municípios.

Todas as contribuições foram discutidas pela Plenária da CONITEC e os membros foram sensíveis a todos as dificuldades levantadas. No entanto, os estudos científicos apresentados na consulta pública não trouxeram informações adicionais em relação às evidências já estudadas, ou seja, não houve fato novo ou estudo científico que comprovasse a superioridade das insulinas análogas de longa e curta ação em desfechos de eficácia, em especial quanto ao controle glicêmico. A proposta de incorporação enviada por empresa farmacêutica para grupos específicos de portadores de diabetes não pode ser considerada. No entanto poderá ser pautada por aquela instituição como uma nova demanda à CONITEC para análise, seguindo

para isso o rito comum das propostas de incorporação. Ainda, o assunto poderá ser reavaliado a qualquer tempo, desde que um proponente dê entrada a novo pedido de avaliação à CONITEC, acompanhando o seu pedido das evidências científicas e estudo econômico e de impacto orçamentário específicos para a população-alvo definida.

Quanto à proposta de uso das insulinas análogas sob protocolos que restrinjam a tecnologia apenas aos pacientes instáveis e de difícil controle, o plenário considerou a dificuldade em se estabelecer objetivamente esse critério na prática clínica. Há várias referências na literatura que demonstram o insucesso dessa estratégia, seja pela dificuldade de se estabelecer essa definição, seja pelo não cumprimento dos critérios estabelecidos nos protocolos de restrição para a utilização dos análogos, fazendo com que o custo do programa ao longo dos anos seja muito além do estimado com base naquela população restrita. É o que foi descrito, por exemplo, no artigo *“Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin”*<sup>56</sup>, com a experiência do Reino Unido em dez anos do programa de acesso às insulinas análogas. A ampliação de uso fora dos critérios previamente estabelecidos também já vem acontecendo em estados brasileiros que incorporaram as insulinas análogas<sup>57</sup>.

No caso específico das insulinas análogas detemir e glargina, a avaliação técnica feita por instituições brasileiras está em conformidade com avaliações semelhantes feitas por outros países como Alemanha<sup>58</sup>, Canadá<sup>59,60</sup>, Escócia e outros, bem como, é concordante com a recomendação explícita da OMS<sup>61</sup> por não incorporar tais tecnologias pelo motivo de não serem custo-efetivas, por reduzirem o acesso a tratamentos eficazes já existentes e ainda por apresentarem incertezas quanto à ocorrência de eventos adversos graves como aumento do risco de tumores oncológicos no uso de longo prazo<sup>62</sup>.

Do exposto, verifica-se que existe na política pública estabelecida em legislação, todo um rigor técnico de análise prévia à incorporação de medicamentos no SUS, e que, caso tal rito não seja observado, poder-se-á incorrer em ausência de benefício ou riscos para a saúde da população, aliado ao mau uso das verbas orçamentárias alocadas para a atenção à saúde.

## 9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 24ª reunião ordinária do plenário do dia 09/04/2014, por unanimidade, ratificaram a deliberação de não recomendar a incorporação das insulinas análogas de longa ação (detemir e glargina) para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo II.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS. Segundo decisão do CNS, os seus representantes na CONITEC participam das discussões em pauta, entretanto não podem votar nas matérias que são deliberadas pela Comissão.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 82/2014.

## 10. DECISÃO

### PORTARIA Nº 30, DE 4 DE SETEMBRO DE 2014

Torna pública a decisão de não incorporar as insulinas análogas para diabetes mellitus tipo II no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ficam não incorporadas as insulinas análogas para diabetes mellitus tipo II no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 171, de 05 de setembro de 2014, pág. 62.

## 11. REFERÊNCIAS

---

<sup>1</sup> World Health Organization. About Diabetes. Disponível em: [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html). Acesso em 17/06/2013.

<sup>2</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SDB 2009. Disponível em: [http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09\\_final.pdf](http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf). Acesso em 17/06/2013.

<sup>3</sup> World Health Organization. 10 facts about Diabetes. Disponível em: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en>. Acesso em 17/06/2013.

---

<sup>4</sup> American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the USA in 2007. *Diabetes Care*. 2008; 31(3):1-20.

<sup>5</sup> Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003; 81(1): 19-27.

<sup>6</sup> World Health Organization. Diabetes Programme. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/en/index.html>. Acesso em 17/06/2013.

<sup>7</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. Sala de notícias. <http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil>. Acesso em 20/06/2013.

<sup>8</sup> Vigitel Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/22/vigitel\\_2011\\_final\\_0812.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/22/vigitel_2011_final_0812.pdf)

<sup>9</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes\\_mellitus.PDF](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF). Acesso em 22/06/2013.

<sup>10</sup> Klein S, Sheard F, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle medication for the prevention and management of type 2 DM: rationale and strategies: a statement of the American DM Association, the North American Association for the Study of Obesity and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*. 2004; 27(8): 2067-73.

<sup>11</sup> Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2335-41.

<sup>12</sup> American Diabetes Association. Standards of care for diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl. 1): S13-S61.

<sup>13</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. Algoritmo para o tratamento do Diabetes tipo 2: atualização 2011. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamento-sbd-n-03-2011.pdf>. Acesso em 25/06/2013.

<sup>14</sup> Micromedex® Healthcare Series. Drugdex® Evaluations. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

<sup>15</sup> Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD006383. DOI: 10.1002/14651858.CD006383.pub2.

<sup>16</sup> Frier, B. M., Russell-Jones, D. and Heise, T. (2013), A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. doi: 10.1111/dom.12106 (Versão online). Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12106/references>. Acesso em 20/06/2013.

<sup>17</sup> Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhauser W. Lower withinsubject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; **7**: 56–64.

<sup>18</sup> Fajardo Montañana C, Hernández Herrero C, Rivas FM. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med* 2008; **25**: 916–923.

<sup>19</sup> Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; **28**: 1569–1581.

<sup>20</sup> Raslová K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hâncu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; **66**: 193–201.

---

<sup>21</sup> Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucoselowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269–1274.

<sup>22</sup> Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Jul;14(36):1-248.

<sup>23</sup> Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin Glargine: a systematic review of a long acting insulin analogue. *Clinical Therapeutics.* 2003; 25(6): 1541–1577.

<sup>24</sup> Warren E, Weartheley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of long acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess.* 2004; 8(45) 1-57.

<sup>25</sup> Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18 (2): CD005613.

<sup>26</sup> Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

<sup>27</sup> Duckworth W, Davis SN. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. *J Diabetes Complications.* 2007;21:196–204.

<sup>28</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Longacting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184–9.

<sup>29</sup> Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial, *Ann. Intern. Med.* 2003;138:952–959.

---

<sup>30</sup> Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients, *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–3086.

<sup>31</sup> Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes, *Diabetologia* 2008; 51:408–416.

<sup>32</sup> Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, et al., Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride, *Arch. Med. Res.* 2006; 37:495–501.

<sup>33</sup> Massi BM, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A oneyear, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes, *Horm. Metab. Res.* 2003;35:189–196.

<sup>34</sup> Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group, *Diabetes Care* 2000; 23:1130–1136.

<sup>35</sup> Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study, *Am. J. Med. Sci.* 2004; 328:274–280.

<sup>36</sup> Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 76:111–118.

<sup>37</sup> Wang XL, Lu JM, Pan CY, Mu YM, Dou JT, Ba JM, et al. Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 76: 30–36.

<sup>38</sup> Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, et al. Initiate insulin by aggressive titration and education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin

---

combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups, *Diabetes Care* 2007; 30:1364–1369.

<sup>39</sup> Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006;73:35–40.

<sup>40</sup> Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzler TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613.

<sup>41</sup> Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2012;14:433-446.

<sup>42</sup> Avendonk MJP, Rutten GEHM. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2009;11:415-432.

<sup>43</sup> Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

<sup>44</sup> Leichter S. Is the use of insulin analogues cost-effective? *Advances in therapy.* 2008;25(4):285-299.

<sup>45</sup> Brunton S. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: benefits of insulin analogs and insulin pens. *Diabetes Technology & therapeutics.* 2008;10(4):247-256.

<sup>46</sup> IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população 2013. Disponível em:[http://downloads.ibge.gov.br/downloads\\_estatisticas.htm?caminho=Projecao\\_da\\_Populacao/Projecao\\_da\\_Populacao\\_2013/](http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm?caminho=Projecao_da_Populacao/Projecao_da_Populacao_2013/). Acesso em 07/10/2013.

<sup>47</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. Sala de notícias. <http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil>. Acesso em 20/06/2013.

---

<sup>48</sup> NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine. Disponível em: <http://publications.nice.org.uk/guidance-on-the-use-of-long-acting-insulin-analogues-for-the-treatment-of-diabetes-insulin-ta53/implications-for-the-nhs>. Acesso em 10/09/2013.

<sup>49</sup> Diabetic Living. Disponível em: <http://www.diabeticlivingonline.com/medication/insulin/insulin-and-type-2-diabetes-what-you-should-know>. Acesso em 15/09/2013.

<sup>50</sup> Mayfield JA, White RD. Insulin Therapy for type 2 Diabetes: rescue, augmentation, and replacement of Beta-Cell function. *American Family Physician*. 2004;70(3):489-500.

<sup>51</sup> Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35:1364-1379; published ahead of print April 19, 2012.

<sup>52</sup> Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/relatorios/geral.cfm>. Acesso em: 10/09/2013.

<sup>53</sup> Mohamed H, Al-Lenjawi B, Amuna P, Zotor F, Elmahdi H. Culturally sensitive patient-centred educational programme for self-management of type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Primary Diabetes Care*. 2013; 7(3):199-206.

<sup>54</sup> Van der Does AM, Mash R. Evaluation of the Take Five School: An education programme for people with Type 2 Diabetes in the Western Cape, South Africa. *Primary Care Diabetes*. 2013; 7(4):289-295.

<sup>55</sup> Deakin TA, McShane CE, Cade JE, Williams R. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003417. DOI: 10.1002/14651858.CD003417.pub2.

<sup>56</sup> Sarah E Holden, Chris D Poole, Christopher LI Morgan, Craig J Currie. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. *BMJ Open*. 2011;1(2). Disponível em <http://bmjopen.bmj.com/content/1/2/e000258.full>. Acesso em 23/04/2014.

---

<sup>57</sup> Souza ALC, Acurcio FA, Guerra Júnior AA, Nascimento RCRM, Godman B, Diniz LM. Insulin Glargine in a Brazilian State: Should the Government Disinvest? An Assessment Based on a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014; 12(1):19-32.

<sup>58</sup> Institute for Quality and Efficiency in Health Care—IQWiG. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 2: final report. 2008. Disponível em: [https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Executive\\_summary\\_Long\\_acting\\_insulin\\_analogues\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_diabetes\\_mellitus\\_type\\_2.pdf/download/1](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Executive_summary_Long_acting_insulin_analogues_in_the_treatment_of_diabetes_mellitus_type_2.pdf/download/1). Acesso em 18/04/2014.

<sup>59</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. COMPUS (2009). Optimal Therapy Report. Summary Report: Optimal prescribing and use of insulin analogues. Disponível em: [www.cadth.ca/media/pdf/compus\\_IA\\_Summary\\_Report\\_Final\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/compus_IA_Summary_Report_Final_e.pdf). Acesso em 20/04/2014.

<sup>60</sup> Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario-Canada. Committee to Evaluate Drugs (CED). Disponível em: <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/lantus.pdf>. Acesso em 23/04/2014.

<sup>61</sup> World Health Organization. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Review of the evidence comparing insulin (human or animal) with analogue insulins- Adults and children. Disponível em: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/18/applications/insulins/en/](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/insulins/en/). Acesso em 23/04/2014.

<sup>62</sup> World Health Organization. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Review of the evidence comparing insulin (human or animal) with analogue insulins- Adults and children. Disponível em: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/18/applications/insulins/en/](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/insulins/en/). Acesso em 23/04/2014.