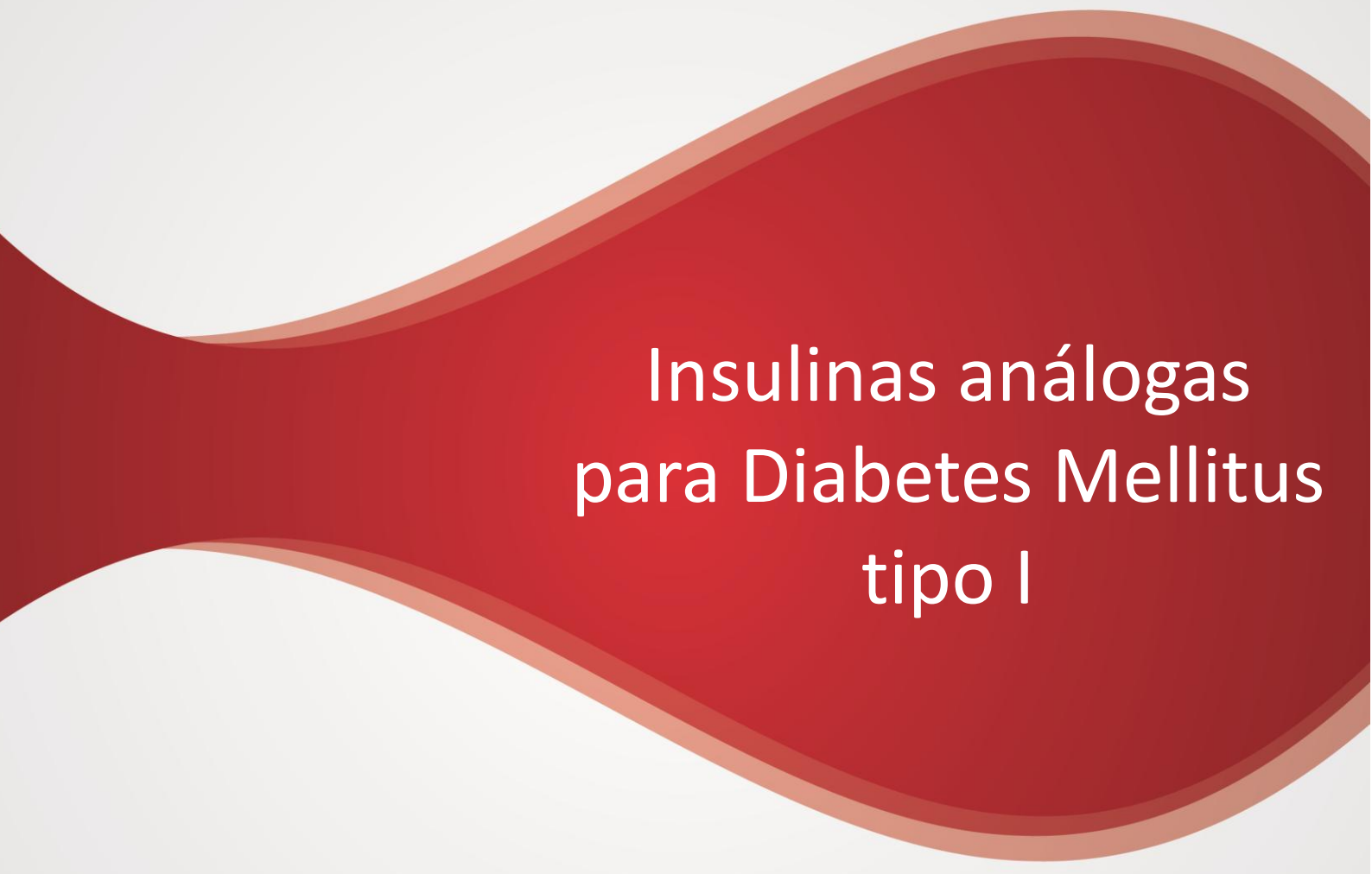


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I

Setembro de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 114

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

Home Page: 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 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.

Cabe 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.

GLOSSÁRIO

AVC – acidente vascular cerebral

DVP – Doença vascular periférica

HbA1c - Hemoglobina glicada

Heterogeneidade- A heterogeneidade em revisões sistemáticas com meta-análise consiste na variabilidade ou diferença entre estudos em relação à estimativa de efeitos. Seu cálculo é fundamental para avaliar o grau de confiança dos resultados em situações de decisões incertas ou suposições sobre os dados e resultados usadosⁱ.

Hipoglicemia noturna- É um episódio de baixa do nível de glicose (açúcar) no sangue de uma pessoa que ocorre durante o sono.

Hipoglicemia grave- É um episódio de baixa do nível de açúcar no sangue de uma pessoa, cujos sintomas requerem ajuda de outra pessoa ou mesmo hospitalização.

Hipoglicemia total- É a soma de todos os episódios de hipoglicemia sejam eles leves, moderados ou graves, diurnos ou noturnos.

IAM – infarto agudo do miocárdio

IMC – Índice de Massa Corpórea

INC – Instituto Nacional de Cardiologia

ⁱ Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet Cochrane collaborate on systematic reviews. Lancet. 2001; 2 : 357-1728.

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
2. INTRODUÇÃO.....	4
3. A TECNOLOGIA	6
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	7
5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	19
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	23
8. CONSULTA PÚBLICA.....	24
9. DELIBERAÇÃO FINAL.....	28
10. DECISÃO.....	29
11. REFERÊNCIAS.....	30

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Insulinas análogas de longa ação (detemir e glargina) e insulinas análogas de curta ação (lispro, aspart e glulisina).

Indicação: Diabetes mellitus tipo 1

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

Contexto: O diabetes mellitus tipo 1 (DM1), também conhecido como diabetes mellitus insulino dependente, é uma forma menos frequente do diabetes, atingindo 5% a 10% dos casos, em geral crianças e adolescentes, embora possa ocorrer em qualquer fase da vida. O DM1 caracteriza-se pela hiperglicemia crônica devido a uma deficiência absoluta da produção de insulina pelo pâncreas (destruição das células β deste órgão), necessitando assim da administração de insulina exógena ao longo da vida para a sobrevivência do paciente. Trata-se de uma doença de grande relevância principalmente porque o não tratamento leva à morte e o seu descontrole agrava o quadro clínico, podendo levar a desfechos graves com complicações macro e microvasculares, oculares, renais e neurológicas. A insulina é sempre necessária no tratamento do DM1. Atualmente estão disponíveis no SUS para o tratamento do DM1 as insulinas de ação longa (insulina NPH) e de ação rápida (Insulina Regular), sendo ambas insulinas humanas recombinantes. As insulinas análogas de longa ação (detemir e glargina) e de ação rápida (lispro, aspart e glulisina), estão disponíveis no mercado farmacêutico e podem ser usadas como substitutas das insulinas humanas recombinantes NPH e Regular no controle do diabetes.

Objetivo: O relatório em questão objetiva avaliar as insulinas análogas lentas e rápidas no tratamento do diabetes do tipo 1, em comparação às insulinas NPH e Regular, quanto aos parâmetros de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS.

Evidências científicas: Foram realizadas metanálises dos estudos identificados na busca estruturada. Não foram encontrados estudos que tivessem avaliado os desfechos mais importantes clinicamente: morte, infarto agudo do miocárdio (IAM), doença vascular periférica (DVP) e acidente vascular cerebral (AVC). A medida de efeito nas análises das hipoglicemias foi a razão entre as taxas cumulativas desse evento. Nas análises utilizando o resultado da hemoglobina glicada (HbA1c) ao final do seguimento, sempre por períodos mais curtos do que o recomendado, a medida de efeito utilizada foi a diferença média padronizada (g de Hedges ajustado). A presença de viés foi avaliada informalmente pela inspeção do gráfico de funil e formalmente pelo teste de Egger. No desfecho hipoglicemia total, o benefício dos análogos foi estatisticamente não significativo ou pequeno. Houve redução da hipoglicemia grave pelos análogos de ação rápida (especialmente o aspart). As

estimativas agregadas também favoreceram as insulinas análogas (tanto as de ação rápida quanto as de ação lenta) nos desfechos hipoglicemia noturna e HbA1c ao final do seguimento. No entanto, a maioria dos ensaios é de baixa qualidade metodológica e em todos os desfechos houve heterogeneidade substancial ou grave. As fontes de heterogeneidade não foram identificadas nos testes estatísticos, o que demonstra a necessidade de realização de mais estudos para comprovar a eficácia desses medicamentos. Assim as evidências estudadas, não são suficientes para garantir que as insulinas análogas, de ação rápida e de longa ação, sejam inferiores, equivalentes ou superiores à terapia padrão utilizada atualmente.

Avaliação de Impacto Orçamentário: o impacto orçamentário considerou um horizonte temporal de 5 anos, a população estimada de portadores de diabetes tipo I e o seu aumento esperado de acordo com o crescimento populacional. Utilizou-se a dose média preconizada em um tratamento padrão nestes pacientes para estimar as doses de insulinas lentas e rápidas, e, a partir das apresentações disponíveis, calcular o número de frascos ou tubetes/ano a serem utilizados. O preço estimado para cada tipo de insulina (análogas de longa e curta ação) foi obtido por meio das médias de preços de cada item, obtidas do Banco de Preços em Saúde. Para as insulinas humanas recombinantes NPH e Regular utilizou-se o último valor de compra do Ministério da Saúde. Considerou-se também uma introdução gradual das insulinas análogas (*Market share*) de 20, 30, 40, 50 e 100% para os anos de 1 a 5 da projeção de impacto orçamentário, respectivamente. Neste cenário, o impacto orçamentário da incorporação das insulinas análogas de longa ação no SUS seria da ordem de R\$ 200 milhões no 1º ano, considerando 20% da população-alvo, podendo chegar a cerca de R\$ 2,5 bilhões de reais em cinco anos, no cenário de utilização em 100% dos pacientes. Já em relação às insulinas análogas rápidas, o impacto orçamentário da incorporação, nas mesmas condições seria de R\$ 62,9 milhões no 1º ano, chegando a R\$ 344,9 milhões em cinco anos em que se chegaria à utilização em 100% dos pacientes.

Discussão: Os estudos identificados na busca, bem como as meta-análises realizadas a partir dos desfechos de interesse sugerem que não é possível atestar inferioridade, similaridade ou superioridade entre as insulinas análogas de ação longa e rápida em relação aos seus comparadores convencionais (insulina humana recombinante NPH e regular), respectivamente. Apesar de alguns desfechos parecerem favorecer as insulinas análogas (como menor risco de hipoglicemia noturna), a baixa qualidade metodológica e potenciais vieses da maioria dos estudos comprometem os resultados extraídos. O alto custo das insulinas análogas aliado à falta de evidências que demonstrem a superioridade em desfechos clínicos finais (mortalidade, AVC, IAM, DVP) contraindicam a incorporação das insulinas análogas para pacientes com diabetes tipo 1 no sistema de saúde público brasileiro.

Decisão: A CONITEC, em sua 21ª reunião ordinária, recomendou inicialmente pela não incorporação no SUS das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) e das insulinas análogas de ação rápida (lispro, aspart e glulisina) para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1. A consulta pública sobre este tema recebeu 296 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 e curta ação em desfechos de eficácia, em especial o controle glicêmico, bem como em desfechos finais. Os membros da CONITEC, por unanimidade, deliberaram como recomendação final a não incorporação das insulinas análogas de curta ação (aspart, lispro e glulisina) e de longa ação (detemir e glargina) para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo I.

2. INTRODUÇÃO

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 ambos¹.

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, o Diabetes Mellitus é classificado em quatro classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de DM e DM gestacional².

O diabetes tipo 1 (DM1), também conhecido como diabetes mellitus insulino-dependente, é uma forma menos frequente do diabetes, atingindo 5% a 10% dos casos², em geral crianças e adolescentes, embora possa ocorrer em qualquer fase da vida. O DM1 caracteriza-se pela hiperglicemia crônica devido a uma deficiência absoluta da produção de insulina pelo pâncreas (destruição das células β deste órgão), necessitando assim da administração de insulina exógena ao longo da vida para a sobrevivência¹.

Trata-se de uma doença de grande relevância, principalmente porque o não tratamento ou o seu agravamento pode levar a desfechos graves como a morte e a complicações macro e microvasculares, oculares, renais e neurológicas. A retinopatia diabética, por exemplo, tem sido apontada como a principal causa de cegueira adquirida na população. A nefropatia diabética está associada ao aumento da mortalidade sendo uma causa importante de insuficiência renal crônica e hemodiálise no Brasil³. A neuropatia diabética, por sua vez, leva à diminuição de sensibilidade na pele e assim, maior risco de lesões e infecções, além de poder levar à dor neuropática, que pode ser intensa, incapacitante e de difícil tratamento. Entre as complicações macrovasculares temos principalmente aquelas de ordem cardiovascular, responsáveis por mais de 75% das internações hospitalares e por cerca de 80% da mortalidade em pacientes diabéticos³.

O DM1 é considerado uma doença poligênica, envolvendo principalmente os genes de classe II do sistema de histocompatibilidade humano (HLA). Também fatores conhecidos como gatilhos ambientais e genes não-HLA têm sido apontados como formadores do quadro de predisposição à doença⁴.

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, a incidência de DM1 aproxima-se de 0,5 casos novos para cada 100.000 habitantes ao ano. No entanto, sabe-se que a incidência apresenta acentuada variação geográfica. Por acometer crianças, muitas vezes torna-se difícil associar a

sintomatologia ao acometimento de DM1, dificultando o diagnóstico. Os sinais clássicos da doença são a poliúria, polidipsia e o emagrecimento. O diagnóstico parte dos exames laboratoriais de glicemia plasmática entre outras avaliações diferenciais⁴.

No Brasil a importância do diabetes como causa de morte é subestimada porque geralmente esses indivíduos morrem em decorrência das complicações da doença e a causa da morte relatada não é o diabetes propriamente dito.

2.1. Tratamento recomendado

A insulina é sempre necessária no tratamento do DM1 e deve-se instituí-la assim que se fizer o diagnóstico. O objetivo principal do tratamento é o bom controle glicêmico para evitar as complicações agudas (cetoacidose e hipoglicemia), evitar ou retardar o aparecimento das complicações crônicas (micro e macrovasculares) e, conseqüentemente, diminuir a morbimortalidade da doença. No tratamento do diabetes tipo 1, 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 risco de doença cardiovascular e melhora da qualidade de vida^{5,6,7}. Além disso, os novos conhecimentos sobre os fatores psicológicos e sociais que envolvem a doença, permitem a inclusão da orientação ao paciente e familiares como fator positivo no sucesso do tratamento⁴.

Em relação ao tratamento farmacológico, atualmente está disponível no SUS para o tratamento do DM1 a insulina de ação intermediária/longa (insulina isófana ou NPH) e de ação rápida (insulina regular). A escolha do melhor esquema terapêutico deve levar em consideração as características das insulinas, idade, estágio puberal, horário de escola/trabalho, atividades físicas, padrão de alimentação, assim como a aceitação do esquema proposto pelo paciente e pela família⁴.

Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis para o cuidado em diabetes as insulinas análogas de ação rápida (asparte, lispro e glulisina), 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.

3. A TECNOLOGIA

Constituem-se os análogos de insulina uma forma modificada do hormônio, com objetivo de alterar seu perfil farmacocinético de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Tais modificações, feitas utilizando-se da engenharia genética, se dão no nível da sequência de aminoácidos da insulina humana recombinante.

Insulinas análogas de longa ação

As insulinas análogas de longa ação são resultantes de mudanças estruturais na molécula de insulina humana, utilizando a tecnologia do DNA-recombinante, com o objetivo de estender a duração do efeito e diminuir a variação intra-individual⁸. São consideradas alternativas terapêuticas para o controle glicêmico basal, possuindo o mesmo objetivo da insulina NPH neste sentido, ou seja, destina-se a mimetizar a secreção basal pancreática. Após a inoculação, a droga é lentamente liberada durante um período que varia entre 8 e 24 horas. Neste grupo estão a insulina glargina e a insulina detemir.

Insulinas análogas de curta ação (rápidas)

A principal diferença das insulinas dessa classe está no seu perfil de absorção, em relação à insulina regular, sendo mais rapidamente absorvida em comparação com esta. Destina-se, pois, a fornecer controle glicêmico pós-prandial. As principais representantes deste grupo são as insulinas lispro, aspart e a glulisina.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O objetivo primário deste relatório é avaliar a eficácia e custo da insulinoterapia com os análogos de insulina (de longa e curta ação) em relação às insulinas humanas recombinantes disponíveis (insulinas NPH e Regular), em portadores de diabetes mellitus tipo I em quaisquer fases da doença.

A estrutura da pergunta de pesquisa, conforme a estratégia PICOT encontra-se descrita no quadro abaixo:

Quadro 1. Pergunta de pesquisa estruturada (PICOT)

População	Pacientes com diabetes mellitus tipo I
Intervenção	Análogo de insulina (glargina, detemir, glulisina, aspart e lispro)

Comparação	insulina NPH ou Regular
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Morte, IAM, DVP, AVC, dosagem de hemoglobina glicada e episódios de hipoglicemia.
Tipos de estudos	Ensaio clínico randomizado

Critérios de Inclusão

Ensaio com 2 meses ou mais de seguimento.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos que não apresentaram sigilo de alocação e que tratavam do uso de terapias combinadas (insulinas associadas na mesma apresentação farmacêutica).

Foi realizada 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 aos ensaios clínicos randomizados.

A busca por evidências foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via *Pubmed*), Embase e LILACS, conforme estratégias de busca descritas abaixo:

Tabela 1. Busca por revisões sistemáticas

Base	Estratégia
Medline (via PubMed)	((("insulin detemir"[Supplementary Concept] OR "glargine"[Supplementary Concept] OR "insulin LISPRO"[Supplementary Concept] OR "neutral protamine lispro"[Supplementary Concept] OR "insulin aspart"[Supplementary Concept] OR "NovoLog Mix 70:30"[Supplementary Concept] OR "Humalog Mix25"[Supplementary Concept] OR "insulin glulisine"[Supplementary Concept]) OR (glargin*[tw] OR detemir[tw] OR lantus[tw] OR levemir[tw] OR hoe-901[tw] OR nn304[tw] OR nn-304[tw] OR aspart[tw] OR lispro[tw] OR lyspro[tw] OR "novo rapid"[tw] OR novorapid[tw] OR novolog[tw] OR humalog[tw] OR apidra[tw] OR glulisin*[tw] OR "Lys(B3)-Glu(B29)"[tw] OR B3-lysyl-B29-glutamylinsulin[tw] OR "lysyl(B3)-glutamyl(B29)"[tw])) AND

	((clinical[tiab] AND trial[tiab]) OR "clinical trials"[mh] OR "clinical trial"[pt] OR random*[tiab] OR "random allocation"[mh] OR "therapeutic use"[mh])
Embase	((('insulin detemir'/exp OR 'insulin glargine'/exp OR 'insulin lispro'/exp OR 'insulin aspart'/exp OR 'insulin glulisine'/exp) OR (detemir OR glargine OR lispro OR aspart OR glulisine OR lantus OR levemir OR novorapid OR humalog OR apidra)) AND ('health care quality'/exp OR 'health care quality'/syn OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial'/syn OR (clinical AND trial) OR random) AND [embase]/lim
LILACS	detemir[Palavras] OR glargin\$[Palavras] OR lispro[Palavras] OR aspart[Palavras] OR glulisin\$[Palavras] OR lantus[Palavras] OR levemir[Palavras] OR novorapid[Palavras] OR humalog[Palavras] OR apidra[Palavras]

A partir da pesquisa nas bases eletrônicas (MEDLINE, Embase, LILACS) e referências cruzadas foram recuperados 1603 títulos após exclusão das duplicatas. A análise sequencial dos títulos, resumos e textos completos resultou na seleção de 35 ensaios clínicos que preenchem os critérios de inclusão (18 de insulinas rápidas e 17 de insulinas lentas).

As características dos pacientes no início dos ensaios estão descritas na Tabela 2. A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios incluídos pelo score de Jadadⁱⁱ e pelo respeito ao sigilo de alocação (critério de Schulzⁱⁱⁱ) estão descritos na Tabela 3.

Tabela 2. Características basais dos pacientes nos ensaios incluídos.

Ano	Autor	Análogo	Controle	Idade (média)	IMC (média)	Sexo masc (%)	HbA1c (média)
1997	Anderson ⁹	Lispro	Regular	32,1	24,5	49,7	8,3

ⁱⁱ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.

ⁱⁱⁱ Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. Lancet. 2002;359(9306):614-8.

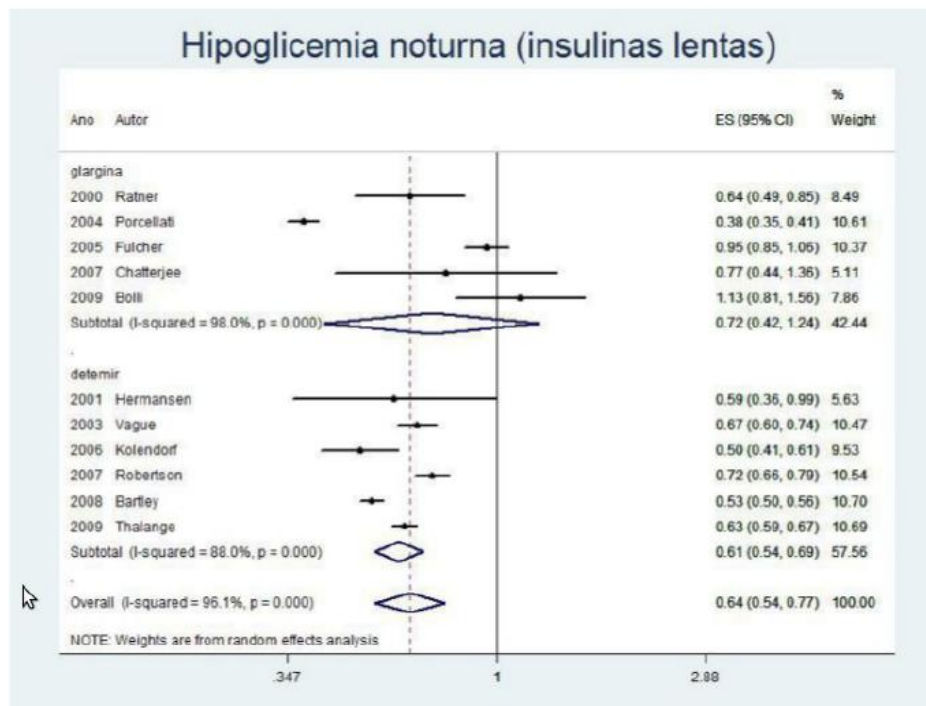
1997	Holleman ¹⁰	Lispro	Regular	35,4	25,0	63,3	7,3
1997	Vignati ¹¹	Lispro	Regular	39,1	24,8	56,2	8,0
1999	Colombel ¹²	Lispro	Regular	37,2	24,1		
1999	Heller ¹³	Lispro	Regular	38,0	25,3	52,6	6,4
1999	Lalli ¹⁴	Lispro	Regular	34,0	22,5	55,4	6,7
2000	Gale ¹⁵	Lispro	Regular	35,0	25,2	52,7	
2000	Home ¹⁶	Aspart	Regular	38,0	24,9	55,3	8,0
2000	Raskin ¹⁷	Aspart	Regular	39,2	25,6	51,9	7,9
2000	Raskin ¹⁸	Glargina	NPH	39,2	25,6	50,6	7,6
2000	Ratner ¹⁹	Glargina	NPH	38,5	25,8	50,6	7,7
2001	Ferguson ²⁰	Lispro	Regular	46,0	25,4	54,5	9,0
2001	Hermansen ²¹	Detemir	NPH	34,5	23,8	82,1	7,9
2001	Tamas ²²	Aspart	Regular	35,9	24,1	56,5	8,3
2001	Valle ²³	Lispro	Regular	38,7	24,3	56,0	8,7
2002	Holcombe ²⁴	Lispro	Regular	14,9		44,5	8,6
2003	DeVries ²⁵	Aspart	Regular	36,9	25,5	61,9	8,4
2003	Vague ²⁶	Detemir	NPH	39,9	24,5		8,2
2004	Heller ²⁷	Aspart	Regular	35,7	24,0	52,8	8,6
2004	Home ²⁸	Detemir	NPH	39,8	25,2	55,0	8,6
2004	Porcellati ²⁹	Glargina	NPH	35,0	23,0	55,4	7,1
2005	DeLeeuw ³⁰	Detemir	NPH	40,5	24,5	53,3	8,1
2005	Fulcher ³¹	Glargina	NPH	40,5	26,6	39,2	9,5
2005	Garg ³²	Glulisina	Regular	40,3	27,1	52,9	7,7

2005	Home ³³	Glargina	NPH	39,0	24,9	55,7	8,0
2006	Kolendorf ³⁴	Detemir	NPH	39,2	25,3	53,8	7,9
2007	Chatterjee ³⁵	Glargina	NPH	42,9	27,0	58,3	8,5
2007	Mathiesen ³⁶	Aspart	Regular	29,0	24,7	0,0	6,9
2007	Robertson ³⁷	Detemir	NPH	11,8		50,1	8,8
2008	Bartley ³⁸	Detemir	NPH	35,0	24,7	54,7	8,3
2008	Chase ³⁹	Glargina	NPH	13,3	22,8	47,0	7,9
2008	Hassan ⁴⁰	Glargina	NPH	11,0	21,0	50,0	6,8
2009	Bolli ⁴¹	Glargina	NPH	36,3	23,5	55,4	7,7
2009	Thalange ⁴²	Detemir	NPH	9,9		51,9	8,4
2010	Brunetti ⁴³	Lispro	Regular	35,2	23,8	61,3	7,4

Tabela 3. Qualidade metodológica dos ensaios incluídos, avaliada pelo sigilo da alocação e pelo escore de Jadad.

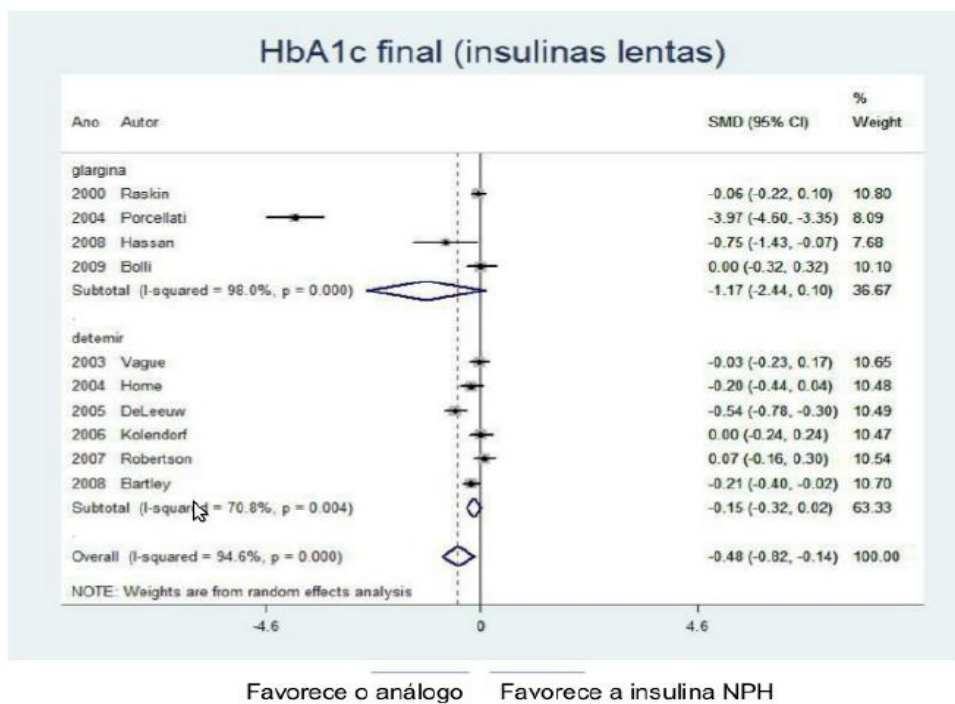
Ano	Autor	Análogo	Controle	Sigilo	Jadad
1997	Anderson ⁹	Lispro	Regular	Incerto	2
1997	Holleman ¹⁰	Lispro	Regular	Incerto	2
1997	Vignati ¹¹	Lispro	Regular	Incerto	2
1999	Colombel ¹²	Lispro	Regular	Incerto	2
1999	Heller ¹³	Lispro	Regular	Incerto	2
1999	Lalli ¹⁴	Lispro	Regular	Incerto	2
2000	Gale ¹⁵	Lispro	Regular	Incerto	3
2000	Home ¹⁶	Aspart	Regular	Incerto	2

2000	Raskin ¹⁷	Aspart	Regular	Incerto	2
2000	Raskin ¹⁸	Glargina	NPH	Sim	3
2000	Ratner ¹⁹	Glargina	NPH	Incerto	2
2001	Ferguson ²⁰	Lispro	Regular	Incerto	2
2001	Hermansen ²¹	Detemir	NPH	Incerto	3
2001	Tamas ²²	Aspart	Regular	sim	2
2001	Valle ²³	Lispro	Regular	Incerto	2
2002	Holcombe ²⁴	Lispro	Regular	Incerto	2
2003	DeVries ²⁵	Aspart	Regular	sim	3
2003	Vague ²⁶	Detemir	NPH	Incerto	2
2004	Heller ²⁷	Aspart	Regular	Sim	5
2004	Home ²⁸	Detemir	NPH	Sim	2
2004	Porcellati ²⁹	Glargina	NPH	Sim	3
2005	De Leeuw ³⁰	Detemir	NPH	Incerto	2
2005	Fulcher ³¹	Glargina	NPH	Incerto	2
2005	Garg ³²	Glulisina	Regular	Incerto	2
2005	Home ³³	Glargina	NPH	Sim	2
2006	Kolendorf ³⁴	Detemir	NPH	Incerto	2
2007	Chatterjee ³⁵	Glargina	NPH	Sim	3
2007	Mathiesen ³⁶	Aspart	Regular	Incerto	2
2007	Robertson ³⁷	Detemir	NPH	Sim	2
2008	Bartley ³⁸	Detemir	NPH	Sim	3
2008	Chase ³⁹	Glargina	NPH	Incerto	2



Favorece o análogo Favorece a insulina NPH

Figura 8 – Meta-análise do desfecho Hb1Ac nas insulinas lentas. A medida de efeito é a diferença média padronizada (g de Hedges ajustado).



Favorece o análogo Favorece a insulina NPH

Tabela 4. Avaliação do viés pelo teste de Egger

Desfecho	Coefficiente	p
Insulinas rápidas		
Hipoglicemia total	-1,377	0,664
Hipoglicemia grave	0,024	0,979
Hipoglicemia noturna	-0,678	0,731
HbA1c final	-5,043	0,089
Insulinas lentas (longa ação)		
Hipoglicemia total	5,314	0,401
Hipoglicemia grave	-1,244	0,709
Hipoglicemia noturna	2,373	0,434
HbA1c final	-7,927	0,038

Não foram encontrados ensaios que tivessem como desfecho a mortalidade ou as complicações vasculares. Na hipoglicemia total, o benefício dos análogos foi estatisticamente não significativo ou pequeno. Houve redução da hipoglicemia grave pelos análogos de ação rápida (especialmente o aspart). As estimativas agregadas também favoreceram as insulinas análogas (tanto as de ação rápida quanto as de ação lenta) nos desfechos hipoglicemia noturna e medida da HbA1c no final do seguimento. No entanto, a maioria dos ensaios é de baixa qualidade metodológica e em todos os desfechos houve heterogeneidade substancial ou grave. Além disso, muitos resultados não possuem significância estatística, pois o intervalo de confiança da medida aferida atravessa o valor nulo (linha vertical).

Para avaliar possíveis origens da heterogeneidade das metanálises foram realizadas meta-regressões das seguintes variáveis: idade, IMC, sexo, insulina estudada, dose e qualidade metodológica. Observa-se que, em quase todas as meta-regressões, não ocorreu uma explicação satisfatória da heterogeneidade. A análise dos resultados mostrou que os estudos com pior qualidade metodológica (escore de Jadad de 1 ou 2) mostram melhor resultados. Isto, novamente, sugere a necessidade de mais estudos para confirmar a eficácia dos análogos de insulina.

Ainda na tentativa de elucidar possíveis fontes de heterogeneidade foram realizadas duas meta-regressões não previstas para cada desfecho, a primeira considerando o nível de HbA1c basal do grupo controle, e a segunda o risco de cada desfecho no grupo controle. Em ambos os casos

foram realizados ajustes para corrigir a dependência destas variáveis. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Resumo das metaregressões para risco e HbA1c basal

Variável	Coef	ICinf	ICsup	P	I ² residual
<u>Análogos de insulinas lentas</u>					
Hipoglicemia Total					
HbA1c basal (controle)	0,1495	-0,1010	0,4001	0,2421	99,0%
Risco (controle)	0,0035	-0,0003	0,0073	0,0679	98,1%
Hipoglicemia Grave					
HbA1c basal (controle)	-0,0181	-0,7325	0,6962	0,9603	94,3%
Risco (controle)	0,0192	-0,1120	0,1505	0,7737	91,6%
Hipoglicemia Noturna					
HbA1c basal (controle)	0,1674	-0,1013	0,4361	0,2221	89,5%
Risco (controle)	0,0481	-0,0112	0,1075	0,1121	90,6%
Hemoglobina Final					
HbA1c basal (controle)	1,2053	0,1286	2,2820	0,0282	77,4%
<u>Análogos de insulina rápidas</u>					
Hipoglicemia Total					
HbA1c basal (controle)	0,0961	0,0234	0,1688	0,0096	94,6%
Risco (controle)	-0,0028	-0,0045	-0,0012	0,0007	93,9%
Hipoglicemia Grave					
HbA1c basal (controle)	0,0161	-0,2088	0,2409	0,8885	67,5%
Risco (controle)	-0,0889	-0,2176	0,0398	0,1757	54,4%
Hipoglicemia Noturna					
HbA1c basal (controle)	-0,1404	-0,4731	0,1924	0,4084	55,5%
Risco controle)	0,2026	-0,2024	0,6075	0,3268	70,5%

Hemoglobina Final

HbA1c basal (controle)	0,2992	-0,2588	0,8572	0,2933	74,8%
------------------------	--------	---------	--------	--------	-------

A análise da Tabela 5 mostra que em nenhuma das meta-regressões conseguiu-se identificar uma fonte de heterogeneidade, o que demonstra mais uma vez a necessidade de realização de mais estudos para comprovar a eficácia destas tecnologias propostas.

Baseando-se nesta revisão pode-se concluir que, até o momento, não há evidência suficiente para garantir que as insulinas análogas, de longa e rápida ação, sejam inferiores, equivalentes ou superiores à terapia padrão utilizada atualmente.

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Considerando um possível cenário de incorporação de insulinas análogas de ação rápida e/ou longa no SUS, teríamos:

- População brasileira de 2013, segundo o IBGE: 201.032.714⁴⁴
- Portadores de diabetes no Brasil, segundo a SDB: 12.054.827⁴⁵
- Percentual de portadores de diabetes mellitus com o tipo 1 da doença (5%)¹ : 602.742
- Proporção de pacientes com DM1 que fazem uso de insulinas análogas ou humanas: 100% = 602.742 pacientes.
- Taxa de crescimento da população, segundo o IBGE: 0,8143%^v.
- População com DM1 elegível ao tratamento no 1º ano da análise: 602.742 pacientes.

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 602.742 pacientes elegíveis, nos anos seguintes seriam somados a essa população 4.908, 4.948, 4.988 e 5.029 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	602.742	0	0	0	0	602.742
2º ano do modelo	4.908	602.742	0	0	0	607.650

^v Na falta de dados sobre a incidência de DM1, assumiu-se que a população com diabetes tipo I crescerá na mesma taxa que a população brasileira nos próximos cinco anos. Taxa calculada a partir de IBGE (2013).

3º ano do modelo	4.948	4.908	602.742	0	0	612.598
4º ano do modelo	4.988	4.948	4.988	602.742	0	617.586
5º ano do modelo	5.029	4.988	4.948	4.908	602.742	622.615

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, a dose total de insulina preconizada em indivíduos com DM1 varia de 0,5 a 1UI/Kg/dia⁴⁶. Também se recomenda que a dose de insulina basal varie de 40% a 60% do total diário, sendo o restante administrado em forma de bólus de correção e bólus de alimentação (insulina rápida)⁴⁶. Assim, para a estimativa do impacto orçamentário, considerou-se como dose média de insulina diária em pacientes DM1 a dose de 0,75UI/Kg/dia, o que em um indivíduo adulto com 70 Kg representaria 52,5 UI/dia^{vi}. Se considerarmos que 50% dessa dose correspondem à insulina basal e a outra metade à insulina rápida seriam 26,25 UI de cada insulina/dia. A partir deste parâmetro, e considerando o volume de cada apresentação farmacêutica, foi calculada a quantidade de Unidades Internacionais de insulina/ano (UI/ano), assim como o número de frascos ou tubetes necessários para prover anualmente um paciente DM1 no uso de insulinas de ação rápida e longa.

Tabela 7. Estimativa do número de frascos ou tubetes/ano por paciente em uso de insulinas

Insulina	Apresentação farmacêutica	Dose média (UI/Kg/dia)	Peso médio (Kg)	Total de UI/ano	Frascos ou tubetes/ano
NPH	Frasco 10 mL	0,375	70	9581,25	10
REGULAR	Frasco 10 mL	0,375	70	9581,25	10
ANÁLOGAS BASAIS	Tubete 3 mL	0,375	70	9581,25	32
ANÁLOGAS RÁPIDAS	Tubete 3 mL	0,375	70	9581,25	32

Para calcular o custo médio das insulinas análogas de ação rápida (aspart, lispro e Glulisina) foram obtidos os preços unitários de compras registradas no Banco de Preços em Saúde para os tubetes de 3 ml das três apresentações e aferida a média ponderada dos valores, conforme metodologia descrita^{vii}. Da mesma forma foi feito para as insulinas análogas de ação lenta (glargina e

^{vi} Apesar do DM1 ser diagnosticado geralmente na infância, assumiu-se nessa projeção o peso médio de um indivíduo adulto, por considerar que, uma vez em tratamento adequado, este permanece por maior parte da vida em idade adulta.

^{vii} Emprega-se a média simples e o desvio-padrão dos preços unitários para desconsiderar os registros com preços unitários fora do intervalo de dois desvios padrões desde a média. Dos registros restantes, apura-se o quociente do valor total das transações pela quantidade total vendida. Acesso em 02 de dezembro de 2013.

detemir), sendo o valor considerado para o cálculo do impacto orçamentário aquele que representa a média simples dos valores obtidos para cada tipo de insulina análoga (longa ou rápida). Para as insulinas humanas (NPH e regular) também foram obtidos do Banco de Preços em Saúde os valores da última compra registrada pelo Ministério da Saúde (MS), no ano de 2013⁴⁷. No caso da insulina NPH, é necessário fazer-se a correção para 12 frascos/anos, visto que, por orientação dos fabricantes, devido à estabilidade da formulação depois de aberta, é necessário se desprezar o conteúdo remanescente dos frascos geralmente após 30 dias de utilização.

Assim, tem-se:

Preço médio obtido para insulinas análogas rápidas: R\$ 19,84 (tubete 3 mL)

Preço médio obtido para insulinas análogas lentas: R\$ 56,20 (tubete 3 mL)

Preço para insulina humana regular obtida pelo MS: R\$ 11,29 (frasco 10 mL)

Preço para insulina humana NPH obtida pelo MS: R\$ 11,60 (frasco 10 mL)

Tabela 8. Custo total do tratamento de um paciente DM1 com insulinas de ação rápida e lenta

Insulina	Frascos ou tubetes/ano	Preço unitário	Total R\$/paciente/ano
NPH	12	11,60	139,20
REGULAR	10	11,29	112,90
ANÁLOGAS BASAIS	32	56,20	1798,40
ANÁLOGAS RÁPIDAS	32	19,84	634,88

Para o cenário proposto, considerou-se também uma introdução gradual das insulinas análogas de 20, 30, 40, 50 e 100% para os anos de 1 a 5 da projeção de impacto orçamentário, respectivamente. As informações sobre a introdução no sistema de saúde (*market-share*) são premissas, devido à ausência de dados na literatura ou dados de mercado. A introdução plena da tecnologia (100%) representaria o cenário mais abrangente de incorporação.

Assim, utilizando as premissas de introdução gradual no mercado descritas acima, foi estimado o impacto orçamentário em 5 anos com a introdução das insulinas análogas de ação rápida e lenta, conforme tabelas abaixo:

Tabela 9. Impacto orçamentário para incorporação de insulinas análogas rápidas

Ano	População	Cenário Atual (Apenas Regular)	Cenário Proposto- introdução gradual			Incremento
			Regular	Análogas Rápidas	Custo Tratamento	
1	602.742	R\$ 68.049.571,80	R\$ 54.439.657,44	R\$ 76.533.768,19	R\$ 130.973.425,63	R\$ 62.923.853,83
2	607.650	R\$ 68.603.685,00	R\$ 48.022.579,50	R\$ 115.735.449,60	R\$ 163.758.029,10	R\$ 95.154.344,10
3	612.598	R\$ 69.162.314,20	R\$ 41.497.388,52	R\$ 155.570.487,30	R\$ 197.067.875,82	R\$ 127.905.561,62
4	617.586	R\$ 69.725.459,40	R\$ 34.862.729,70	R\$ 196.046.499,84	R\$ 230.909.229,54	R\$ 161.183.770,14
5	622.615	R\$ 70.293.233,50	R\$ 0,00	R\$ 395.285.811,20	R\$ 395.285.811,20	R\$ 324.992.577,70
Total		R\$ 345.834.263,90	R\$ 178.822.355,16	R\$ 939.172.016,13	R\$ 1.117.994.371,29	R\$ 772.160.107,39

Tabela 10. Impacto orçamentário para incorporação de insulinas análogas lentas

Ano	População	Cenário Atual (Apenas NPH)	Cenário Proposto- introdução gradual			Incremento
			Insulina NPH	Análogas Lentas	Custo Tratamento	
1	602.742	R\$ 83.901.686,40	R\$ 67.121.349,12	R\$ 216.794.242,56	R\$ 283.915.591,68	R\$ 200.013.905,28
2	607.650	R\$ 84.584.880,00	R\$ 59.209.416,00	R\$ 327.839.328,00	R\$ 387.048.744,00	R\$ 302.462.864,00
3	612.598	R\$ 85.273.641,60	R\$ 51.164.184,96	R\$ 440.678.497,28	R\$ 491.842.682,24	R\$ 406.569.040,64
4	617.586	R\$ 85.967.971,20	R\$ 42.983.985,60	R\$ 555.333.331,20	R\$ 598.317.306,80	R\$ 512.349.335,60
5	622.615	R\$ 86.668.008,00	R\$ 0,00	R\$ 1.119.710.816,00	R\$ 1.119.710.816,00	R\$ 1.033.042.808,00
Total		R\$ 426.396.187,20	R\$ 220.478.935,68	R\$ 2.660.356.215,04	R\$ 2.880.835.140,72	R\$ 2.454.437.953,52

A coluna “Cenário Atual” das Tabelas 9 e 10 representa o custo do Ministério da Saúde caso todos os portadores do DM1 em uso de insulinas recorressem ao sistema público para receber as insulinas disponibilizadas atualmente (insulina NPH e regular). As colunas de “Cenário Proposto” representam o recurso a ser gasto no caso da incorporação gradual previamente descrita. A coluna “custo incremental” representa o impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas caso a sua abrangência de utilização atinja os percentuais utilizados para simular a introdução gradual dessas tecnologias no sistema de saúde (20, 30, 40, 50 e 100%, respectivamente).

De acordo com as tabelas acima, o impacto orçamentário da incorporação das insulinas análogas lentas para o DM1 no SUS seria da ordem de R\$ 200 milhões no 1º ano, considerando 20% da população-alvo, podendo chegar a cerca de R\$ 1,1 bilhão de reais no cenário de utilização em 100% dos pacientes. Já em relação às insulinas análogas rápidas, o impacto orçamentário da incorporação para o DM1, nas mesmas condições seria de R\$ 62,9 milhões no 1º ano, chegando a R\$ 324,9 milhões no cenário de utilização em 100% dos pacientes. O impacto orçamentário no total de cinco anos, neste cenário, com a incorporação de insulinas análogas rápidas e lentas para o DM1, alcançaria R\$ 2,5 bilhões de reais.

Consideram-se como principais limitações nesta avaliação de impacto orçamentário a imprecisão de dados de prevalência e incidência da doença no país e a inexistência de dados nacionais de quantos pacientes acometidos pela DM1 necessitariam de uma opção aos tratamentos então disponibilizados pelo SUS.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos identificados na busca, bem como as metanálises realizadas a partir dos desfechos de interesse sugerem que não é possível atestar inferioridade, similaridade ou superioridade entre as insulinas análogas de ação longa e rápida em relação aos seus comparadores existentes no SUS, insulina NPH e regular, respectivamente. Apesar de alguns desfechos parecerem favorecer as insulinas análogas (como menor risco de hipoglicemia noturna), a baixa qualidade metodológica e potenciais vieses da maioria dos estudos comprometem os resultados extraídos. Os análogos de insulina podem oferecer vantagens para o tratamento do DM1 em pacientes selecionados, mas nenhum estudo demonstrou maior benefício sobre os desfechos em longo prazo. O alto custo das insulinas análogas de longa e curta ação, aliado à falta de evidências que demonstrem a superioridade em desfechos clínicos finais (duros) contraindicam a incorporação das insulinas análogas para pacientes com diabetes mellitus tipo 1 no sistema de saúde público brasileiro.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 21ª reunião ordinária, recomendou inicialmente a não incorporação no SUS das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) e das insulinas análogas de ação rápida (lispro, aspart e glulisina) para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1.

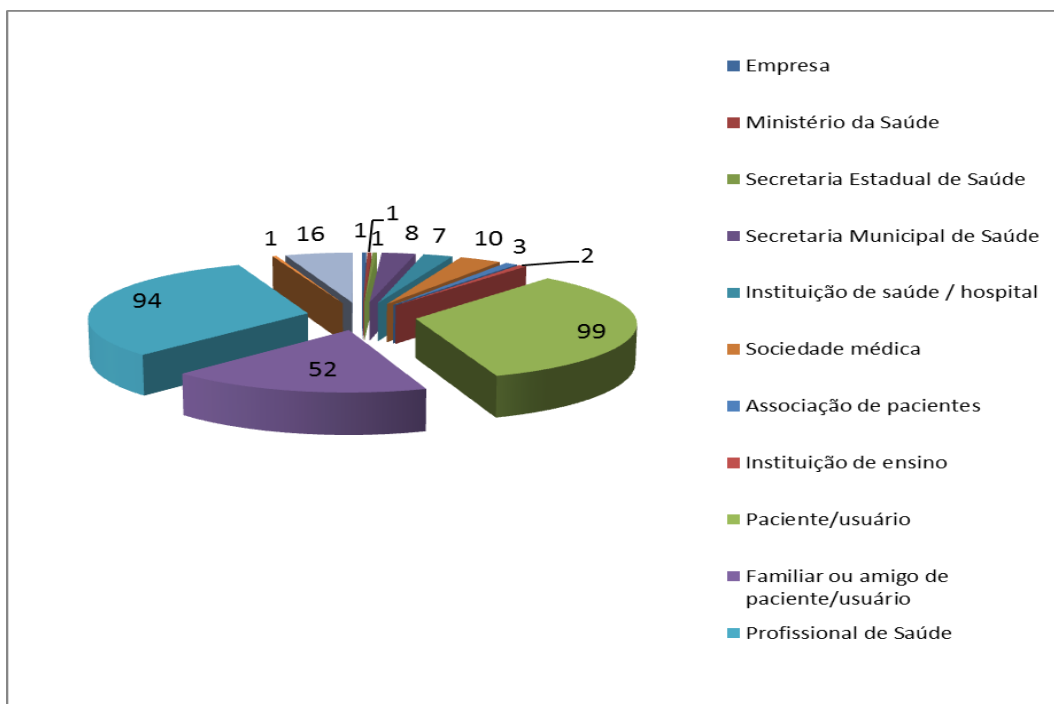
Considerou-se que as evidências científicas disponíveis não comprovaram a superioridade desses medicamentos em relação às insulinas recombinantes NPH e regular, quanto aos principais parâmetros de controle da doença. Além do alto custo destas insulinas análogas, as diferenças observadas nos estudos para alguns desfechos como hipoglicemias não graves mostraram-se incertas devido à heterogeneidade substancial verificada, a baixa qualidade e relevância clínica desses desfechos. A falta de estudos mais robustos corrobora para a recomendação de não incorporar as referidas tecnologias no SUS.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública do relatório CONITEC nº 114, que avaliou a solicitação de incorporação das insulinas análogas de curta e longa ação para o Diabetes Tipo I foi realizada entre os dias 17/02/2014 e 25/03/2014, com prazo ampliado a pedido da SBD e devidamente autorizado pela CONITEC. Foram recebidas 296 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.

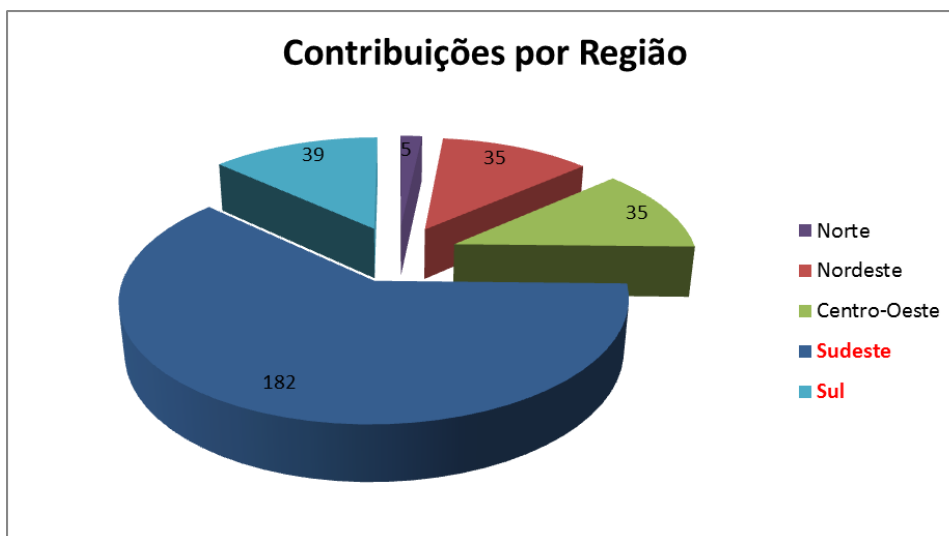
Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 38,6% (n= 99) se referiram a contribuições de pacientes/usuários, 31,7% (n=94) de profissionais de saúde, 17,5% (n=52) de familiares/amigos de pacientes e as demais 12,2% representaram contribuições de empresas produtoras, secretarias municipais e estaduais 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 por tipo de participante, com predominância franca de pacientes, seus familiares e associações.



Observou-se participação de todas as regiões do país em que se observa franca preponderância da região Sudeste, conforme **Gráfico 2**:

Gráfico 2. Contribuições de consulta pública 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, identificado pela menor ocorrência de hipoglicemias e maior flexibilidade alimentar. Ressaltou-se também a importância de ter outras opções terapêuticas de tratamento, principalmente em casos de alergia a alguma substância das insulinas humanas, ou quando não há boa adaptação ao tratamento.

- **Perspectiva dos familiares/amigos de pacientes:**

O foco das contribuições desse grupo foi a dificuldade do controle de hipoglicemias em crianças principalmente devido a dificuldade em prever a quantidade de alimento ingerido nas refeições, além de hipoglicemias noturnas. Relatam o uso das insulinas análogas como facilitadoras desse processo, permitindo maior qualidade de vida à criança e ao cuidador.

- **Profissionais de saúde:**

Pontos importantes da contribuição desta categoria:

- Relatos de que na prática clínica observa-se melhora de determinados pacientes (subgrupos) em uso de insulinas análogas.
- Aumento na adesão do tratamento de subgrupos de pacientes que utilizam insulinas análogas.
- Mais opções terapêuticas de tratamento disponíveis aos profissionais de saúde.
- Redução do número de hipoglicemias e aumento de qualidade de vida em portadores de diabetes tipo 1.
- Redução de custos indiretos do sistema de saúde com internações e complicações da doença com o uso de insulinas análogas.
- Apoio à criação de critérios rígidos para prescrição e dispensação de insulinas análogas no SUS.

- **Sociedades médicas:**

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SDB) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) posicionaram-se a favor da incorporação de insulinas análogas em portadores de diabetes tipo 1, principalmente em crianças. Assim, sugeriram uma reconsideração do público-alvo para incorporação, priorizando assim, a incorporação das insulinas análogas rápidas para todos os portadores de DM1, com idades inferiores a 14 anos, além da disponibilização de refis (tubetes)

de 300 UI de insulina análoga rápida para todos os pacientes que utilizarem dose total diária de insulina análoga rápida menor do que 20 U/dia. Neste segundo subgrupo, não haveria desperdício de insulinas restantes nos frascos devido a sua dose mensal aproximar-se dos 600 UI/mês (2 tubetes). A população-alvo considerando esses dois subgrupos seria, segundo eles, em torno de 145 mil pessoas, com custo incremental ao longo de 5 anos de cerca de R\$ 138 milhões de reais no caso de incorporação apenas da insulina análoga rápida.

- **Empresas produtoras de insulinas**

Duas empresas produtoras de insulinas análogas se manifestaram nesta consulta pública, sugerindo a incorporação de seus produtos em subgrupos de pacientes com DM1.

A empresa Eli Lilly[®], sugeriu a incorporação da insulina lispro (análoga rápida) para um subgrupo de cerca de 31 mil pacientes a um impacto orçamentário de 8 milhões de reais, considerando o preço CEMED da insulina humana regular comercializada por esta empresa versus a insulina lispro fabricada também por esta.

A empresa Novo Nordisk[®] também enviou contribuição comentando o relatório de recomendação e sugerindo a incorporação de insulinas análogas de curta e longa ação restrita a população pediátrica e de gestantes. De acordo com o levantamento da empresa, este público-alvo seria de cerca de 44 mil gestantes, e 3 mil crianças de 2 a 8 anos. A empresa apresentou estudos científicos com esta população para embasar o seu pedido, referindo melhor controle glicêmico nestes subgrupos e menor incidências de hipoglicemias graves.

- **Outros grupos**

Nesta categoria estão as contribuições em menor número, mas não menos importantes, feitas por Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde, associação de pacientes, Instituições de saúde e de ensino e qualquer contribuição que não se encaixe nos grupos citados. Nestas contribuições pode-se destacar principalmente o relato de ações civis públicas em andamento para disponibilização de insulinas análogas a grupos de pacientes, arquivos anexados com as recomendações da *American Diabetes Association* e da Sociedade Brasileira de Diabetes para o uso de insulinas análogas, além de protocolos clínicos já existentes em alguns estados e municípios para a dispensação destes medicamentos. Foi também solicitado por alguns participantes da consulta pública, 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 da estabilidade da formulação pós-aberta. A correção foi feita e será publicada na versão final deste relatório.

Considerações sobre a Consulta Pública

Ao todo foram anexados 71 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 estados e municípios.

Todas as contribuições foram discutidas pela Plenária da CONITEC e os membros foram sensíveis a todas 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 estudo científico que comprovasse a superioridade das insulinas análogas de longa e curta ação em desfechos de eficácia, em especial o controle glicêmico.

As propostas de incorporação enviadas por empresas farmacêuticas ou sociedades médicas para grupos específicos de portadores de diabetes poderão ser pautadas por estas instituições à CONITEC para uma nova análise, seguindo o rito processual descrito na Lei 12401/2011 e Decreto 7646/2011. Para isso o demandante apresentará à CONITEC proposta embasada em evidências científicas e fornecerá estudos econômicos e de impacto orçamentário específicos para a população-alvo definida.

Quanto à proposta de uso das insulinas análogas mediante protocolos específicos que restrinjam a oferta da tecnologia apenas aos pacientes instáveis e de difícil controle, a plenária considerou a impossibilidade prática desse controle. De fato, há várias referências na literatura que demonstram seu insucesso. A ampliação de uso fora dos critérios previamente estabelecidos vem acontecendo nos estados brasileiros que incorporaram as insulinas análogas⁴⁸ e acontece também em países desenvolvidos como o Reino Unido como é relatado no artigo: *“Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin”*⁴⁹ relato de dez anos do programa de acesso às insulinas análogas naquele país.

No caso específico das insulinas análogas, as avaliações técnicas feitas pela CONITEC e instituições brasileiras estão em conformidade com avaliações semelhantes feitas por outros países como Alemanha⁵⁰, Canadá^{51,52}, Escócia e outros, bem como, é concordante com a recomendação explícita da OMS⁵³ por não incorporar as insulinas análogas pelo motivo de não serem custo-efetivas, por reduzirem o acesso a tratamento 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^{54,55}.

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, aliada 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 curta ação (asparte, lispro e glulisina) e de longa ação (detemir e glargina) para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo I.

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

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 81/2014.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 31, DE 4 DE SETEMBRO DE 2014

Torna pública a decisão de não incorporar as insulinas análogas para diabetes mellitus tipo I 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 I 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

- ¹ World Health Organization. About diabetes. Disponível em: http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html. Acesso em 17/06/2013.
- ² Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SDB 2009. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf. Acesso em 17/06/2013.
- ³ Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia do Rio de Janeiro. Complicações crônicas do Diabetes Mellitus. Disponível em: http://www.sbemrj.org.br/complicacoes_diabetes.html. Acesso em 19/06/2013.
- ⁴ Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento da SDB nº 1-2012. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/images/stories/pdf/diagnostico-e-tratamento-dm-posicionamento-da-sbd-2012.pdf>. Acesso em 17/06/2013.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ American Diabetes Association. Standards of care for diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl. 1): S13-S61.
- ⁸ Micromedex® Healthcare Series. Drugdex® Evaluations. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.
- ⁹ Anderson J H, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. *Clin Ther*. 1997; 19 : 62-72.
- ¹⁰ Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1827-1832.
- ¹¹ Vignati L, Anderson JH, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther*. 1997; 19:1408-1421.
- ¹² Colombel A, Murat A, Krempf M, Kuchly-Anton B, Charbonnel B. Improvement of blood glucose control in type 1 diabetic patients treated with lispro and multiple NPH injections, *Diabetic Med*. 1999; 16: 319-324.
- ¹³ Heller S, Amiel S, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy, *Diabetes Care*. 1999; 22:1607-1611.
- ¹⁴ Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, Cartechini M, Bartocci L, Brunetti P, Bolli G. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care*. 1999; 22:468-477.
- ¹⁵ Gale E. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. *Diabetic Med*. 2000;17:209-214.

-
- ¹⁶ Home P, Lindholm A, Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetic Med.* 2000; 17:762-770.
- ¹⁷ Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23:1666-1671.
- ¹⁸ Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23:583-588.
- ¹⁹ Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23:639-643.
- ²⁰ Ferguson S, Strachan M, Janes J, Frier B. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: A comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab.* 2001; 17:285-291.
- ²¹ Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: A randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care.* 2001;24:296-301.
- ²² Tamás G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A, Goup IAS. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001; 54:105-114.
- ²³ Valle D, Santoro D, Bates P, Scarpa L, Group IMLS. Italian multicenter study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab.* 2001;14:126-132.
- ²⁴ Holcombe J, Zalani S, Arora V, Mast C. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther.* 2002; 24:629-638.
- ²⁵ DeVries J, Lindholm A, Jacobsen J, Heine R, Home P. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. *Diabetic Med.* 2003;20:312-318.
- ²⁶ Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte J, Haahr H, Kristensen A, Draeger E. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart, *Diabetes Care.* 2003; 26:590-596.
- ²⁷ Heller S, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbuttel B, Koelendorf K, Friberg H, Windfeld K, Lindholm A. Hypoglycaemia with insulin aspart: A double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetic Med.* 2004; 21:769-775.
- ²⁸ Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E. Insulin Detemir Offers Improved Glycemic Control Compared with NPH Insulin in People with Type 1 Diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1081-1087.

-
- ²⁹ Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Torlone E, Scionti L, Perriello G, Bolli G. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabetic Med.* 2004;21:1213-1220.
- ³⁰ De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, Elte J. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7:73-82.
- ³¹ Fulcher G, Gilbert R, Yue D. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J.* 2005; 35:536-542.
- ³² Garg S, Rosenstock J, Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: Insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr Pract.* 2005; 11:11-17.
- ³³ Home P, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A, Bartusch-Marrain P, Egger T, et al. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21:545-553.
- ³⁴ Kolendorf K, Ross G, Pavlic-Renar I, Perriello G, Philotheou A, Jendle J, Gall MA, Heller S. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes. *Diabetic Med.* 2006; 23:729-735.
- ³⁵ Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence I, McNally P, Davies M. Glargine versus NPH insulin: Efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes-The glargine and aspart study (GLASS). A randomised cross-over study, *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77: 215-222.
- ³⁶ Mathiesen E, Kinsley B, Amiel S, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care.* 2007; 30:771-776.
- ³⁷ Robertson K, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic Med.* 2007; 24:27-34.
- ³⁸ Bartley P, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: A 2-year, randomized, controlled trial, *Diabetic Med.* 2008; 25:442-449.
- ³⁹ Chase H, Arslanian S, White N, Tamborlane W. Insulin Glargine Versus Intermediate-Acting Insulin as the Basal Component of Multiple Daily Injection Regimens for Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr.* 2008; 153:547-553.
- ⁴⁰ Hassan K, Rodriguez L, Johnson S, Tadlock S, Heptulla R. A randomized, controlled trial comparing twice-a-day insulin glargine mixed with rapid-acting insulin analogs versus standard neutral protamine hagedorn (NPH) therapy in newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2008; 121: e466-e472.
- ⁴¹ Bolli GB, Songini M, Trovati M, Prato SD, Ghirlanda G, Cordera R, Trevisan R, Riccardi G, Noacco C. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19:571-579.
- ⁴² Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort L, Peterkova V. Comparison of insulin detemir and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus aged 2-16 years: a 52-week randomised clinical trial. *Diabetologia.* 2009; 52: S387.
- ⁴³ Brunetti P, Muggeo M, Cattin L, Arcangeli A, Pozzilli P, Provenzano V, Francesconi A, Calatola P, Santeusano F. Incidence of severe nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes treated with insulin lispro or regular human insulin in addition to basal insulin glargine. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20:519-526.

-
- ⁴⁴ 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/. Acesso em 07/10/2013.
- ⁴⁵ Sociedade Brasileira de Diabetes. Sala de notícias. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil>. Acesso em 20/06/2013.
- ⁴⁶ Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio.]- São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
- ⁴⁷ Banco de Preços em Saúde. Disponível em www.saude.gov.br/bps. Acesso em 02 de dezembro de 2013.
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ Holden SE, Poole CD, Morgan CL, Currie CJ. 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.
- ⁵⁰ Institute of Quality and Efficiency in Health Care—IQWiG. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 1. 2010. Disponível em: https://www.iqwig.de/download/A05-01_Executive-Summary_Long-acting_insulin_analogues_in_diabetes_mellitus_type_1.pdf. Acesso em: 18/04/2014.
- ⁵¹ 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. Acesso em 22/04/2014.
- ⁵² 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.
- ⁵³ 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/. Acesso em 23/04/2014.
- ⁵⁴ Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009; 52, 1732-1744.
- ⁵⁵ Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulina glargine use and short-term incidence of malignancies- a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009; 52 (9),1745-1754.