



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO JUDICIÁRIO – NAT JUS GOIÁS

NOTA TÉCNICA

Insulinas análogas

Lantus[®] (glargina), Apidra[®] (glulisina), Humalog[®] (lispro) e Novorapid[®] (asparte)

Assunto: indicação de insulinas análogas de ação rápida e ação lenta para o tratamento do diabetes *mellitus*

1 Considerações Iniciais

Trata-se de pedido de esclarecimento a respeito do uso dos medicamentos insulinas análogas no tratamento do diabetes *mellitus*.

Com o objetivo de dar respostas às questões formuladas, faz-se necessário esclarecer preliminarmente algumas questões de natureza conceitual, técnica e científica.

2 Da Doença

O **diabetes *mellitus*** é uma doença crônica, caracterizada pelo comprometimento do metabolismo da glicose, cujo controle glicêmico inadequado resulta no aparecimento das graves complicações que reduzem a expectativa de vida e comprometem a qualidade de vida do portador desta doença. O diabetes *mellitus* Tipo 1, também conhecido como diabetes juvenil, ocorre geralmente na infância ou adolescência. É resultante da destruição primária das células betas do pâncreas, que são produtoras de insulina, levando ao aumento da glicose no sangue, por déficit absoluto de produção deste hormônio e o indivíduo torna-se, assim, dependente de insulinoterapia



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

por toda a vida. O diagnóstico e a monitorização do diabetes *mellitus* tipo I se faz mediante a correlação clínica com resultados de exames complementares, como glicemia de jejum e verificação dos níveis de HbA1C (hemoglobina glicada).

3 Do tratamento

Insulinoterapia - o princípio da terapia baseia-se no controle glicêmico, na proteção contra o início e a progressão das complicações micro e macroangiopáticas. O ideal na reposição insulínica é proporcionar uma cobertura basal ao longo de 24 horas e, concomitante, a combinação de *bolus* de insulina regular ou análogos de ação rápida, ou ultrarrápida e pré refeições para prevenir picos hiperglicêmicos pós-prandiais. As metas são o controle metabólico, o equilíbrio da dinâmica emocional do paciente e de sua família e a avaliação contínua dos potenciais riscos de complicações crônicas.

Constituem critérios para uso dos análogos de insulina, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes:

- Diabetes mellitus tipo I;
- Diabetes mellitus tipo LADA;
- Diabetes mellitus gestacional ou gestante com diabetes tipo 1 ou tipo 2;
- Diabetes mellitus tipo 2 insulínizado;
- Diabetes mellitus instável definido como uma alta variabilidade dos níveis glicêmicos, com alternância de glicemias ≤ 60 mg/dL com glicemias ≥ 200 mg/dL, apesar do tratamento adequado com insulinas humanas tradicionais;
- Persistente mau controle glicêmico durante os últimos 6 meses, caracterizado por: A1C $\geq 8,5\%$ (faixas etárias 0-6 anos e 20-64 anos); A1C $\geq 7,5\%$ (faixa etária 13-19 anos); e A1C $\geq 8,0\%$ (faixas etárias 6-12 anos e >65 anos).



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

4 Dos Medicamentos

Insulina análoga de ação prolongada ou lenta

Insulina Glargina, de nome comercial **Lantus®**, é um antidiabético análogo de insulina humana de longa duração ou basal, de ação prolongada, produzida a partir de biotecnologia de DNA recombinante. Ela é ligeiramente diferente da insulina humana, sendo absorvida mais lentamente e de modo regular pelo organismo, após a injeção, tendo uma ação de longa duração e possui indicação para o tratamento do *Diabetes Mellitus* Tipo 1 e 2, quando o tratamento com insulina for requerido.

É indicada no tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* para controle da hiperglicemia.

É encontrada na forma farmacêutica solução injetável, devendo ser armazenada sob refrigeração (2° a 8°C), em local com menor variação de temperatura e protegida da luz. É fabricada por vários laboratórios e não possui apresentação genérica.

Possui registro na ANVISA, e, neste momento, não está contemplada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS (RENAME 2018). Todavia, o Relatório de Recomendação nº 440 - CONITEC¹, de março de 2019, sobre insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1, traz como recomendação final que foi deliberado por unanimidade recomendar a incorporação da insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, condicionada ao custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH na apresentação de tubete com sistema aplicador e mediante protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Considerou-se que as insulinas análogas de ação prolongada apresentam eficácia e segurança semelhantes a insulina humana NPH, mas apresentam custos elevados a ponto de comprometer a sustentabilidade do SUS. Dessa forma, a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada é mediante custo de tratamento igual ou inferior ao da

¹ http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_InsulinasAnalogas_AcaoProlongada_DM1_CP81_2018.pdf



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

insulina NPH (tubete com sistema aplicador) e vinculada ao protocolo clínico e diretrizes terapêutica.

O Relatório de Recomendação nº 440 - CONITEC², de março de 2019 traz em seu item decisão a PORTARIA Nº 19, DE 27 DE MARÇO DE 2019 que torna pública a decisão de incorporar insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Esta Portaria resolve:

- Art. 1º Fica incorporada insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, condicionada ao custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH na apresentação de tubete com sistema aplicador e mediante protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS;
- Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias;
- Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>

Insulina análoga de ação rápida

Insulina Glulisina, de nome comercial **Apidra[®]**, é um análogo recombinante da insulina humana. A insulina glulisina tem um início de ação mais rápido e uma duração de ação mais curta do que a insulina humana. Está indicada para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo I.

É encontrada na forma farmacêutica solução injetável, devendo ser armazenada sob refrigeração (2º a 8ºC), em local com menor variação de temperatura e protegida da luz. É fabricada por um único laboratório e não possui apresentação genérica.

Possui registro na ANVISA e não está contemplada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS (RENAME 2018). Sendo assim, não podemos afirmar qual o ente

² http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_InsulinasAnalogas_AcaoProlongada_DM1_CP81_2018.pdf



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

federativo possui a atribuição pelo seu fornecimento. Todavia a CONITEC recomendou sua incorporação ao SUS, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1, do Ministério da Saúde.

Insulina Lispro, de nome comercial **Humalog[®]**, é um análogo da insulina humana derivada de DNA recombinante, uma droga de ação rápida na redução da glicose no sangue. Estudos realizados em voluntários normais e em pacientes com diabetes mostraram que a insulina lispro possui um início de ação e um pico mais rápidos, e uma duração mais curta da atividade hipoglicemiante que a insulina regular.

É indicada no tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* para controle da hiperglicemia.

É encontrada na forma farmacêutica solução injetável, devendo ser armazenada sob refrigeração (2° a 8°C), em local com menor variação de temperatura e protegida da luz.

Possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e não está contemplada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS (RENAME 2018). Sendo assim, não podemos informar a qual ente federativo pertence a atribuição de fornecimento da mesma. Todavia a CONITEC recomendou sua incorporação ao SUS, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1, do Ministério da Saúde.

Insulina Asparte ou Aspart, de nome comercial **Novorapid[®]**, é um antidiabético análogo da insulina humana de curta duração, de ação rápida, sintetizado por biologia molecular, via DNA recombinante. Em comparação com a insulina regular, demonstra absorção mais rápida e, dependendo do esquema terapêutico, necessita de menor número de aplicações diárias. É fabricada por um único laboratório e não possui genérico.

Possui registro na ANVISA, e não está contemplada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS (RENAME 2018). Sendo assim, não podemos indicar qual ente federativo possui atribuição pelo fornecimento da mesma. Todavia a CONITEC



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

recomendou sua incorporação ao SUS, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1, do Ministério da Saúde.

5 Do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da Diabete Melito Tipo 1, do Ministério da Saúde³

A Portaria conjunta SAS/SCTIE nº 8, de 15 de março de 2018, do Ministério da Saúde, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da Diabete Melito Tipo 1. Este protocolo clínico traz critérios específicos de inclusão de pacientes para o tratamento de Diabetes *mellitus* tipo 1.

Este protocolo clínico traz como tratamento medicamentoso, os seguintes fármacos:

- **Insulina humana de duração intermediária (NPH)**, suspensão injetável 100 UI/mL;
- **Insulina humana de ação curta (REGULAR)**, solução injetável 100 UI/mL;
- **Insulinas análogas de ação rápida (Asparte, Lispro e Glulisina)**, solução injetável 100 UI/mL.

Sobre as insulinas análogas de ação rápida, o Protocolo Clínico contém critérios específicos para a inclusão de pacientes com diabete melito tipo 1 para tratamento com insulinas análogas de ação rápida, cujos representantes são as insulinas **Asparte, Lispro e Glulisina**.

Sobre as insulinas análogas de longa duração, ou ação prolongada, que possuem quatro representantes (Glargina 100, glargina 300, Detemir e Degludeca), podemos informar que **a CONITEC fez abertura da Consulta Pública Nº 51, publicada no DOU em 27/08/2019, sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1, para avaliação de incorporação ao SUS das insulinas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) para**

³ Fonte: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_DM_2018.pdf. Acessado em 01.10.2018.



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

pacientes com diabetes mellitus tipo I (DMI). Participam deste processo, pacientes, profissionais de saúde, gestores e demais interessados. Esta Consulta Pública traz que as análogas de insulina de ação prolongada demonstram benefício clínico modesto, sendo o seu efeito mais proeminente para o controle da hipoglicemia grave e noturna; que seu uso como regime basal de insulina para DM1 parece beneficiar mais os pacientes que apresentam episódios recorrentes de hipoglicemia; que deve-se optar pela prescrição da insulina análoga de ação prolongada com melhor resultado de custo minimização a ser disponibilizada pelo Ministério da Saúde (MS); e que as informações acerca da distribuição, dispensação da insulina análoga de ação prolongada e orientações aos profissionais de saúde serão divulgadas pelo Ministério da Saúde periodicamente conforme cada período⁴.

A recomendação da CONITEC para a incorporação de uma nova tecnologia no SUS significa que já está decidido que os medicamentos deverão ser incorporado para o tratamento das doenças em questão.

6 Da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS / RENAME

As únicas insulinas que, neste momento, fazem parte da Assistência Farmacêutica do SUS constantes da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS (RENAME 2018)⁵ são as insulinas humanas NPH e Regular.

7 Do Preço dos Medicamentos

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED da ANVISA, regulamentada pelo Decreto n. 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. Tal fato tem como propósito a diferenciação dos

⁴ http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_Diabetes-Mellitus-Tipo-1_CP_51_2019.pdf

⁵ Fonte: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

preços praticados entre os segmentos público e privado. O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) é o teto de preço para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP (Comunicado nº 6, de 5 de setembro de 2013) ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. Consoante as informações obtidas na página eletrônica da ANVISA, tabela da CMED atualizada em 01/10/2019, os medicamentos possuem preços máximos de venda ao governo (PMVG), registrados sob ICMS 17%, no valor de:

- **Lantus**[®] R\$ 51,75 (cinquenta e um reais e setenta e cinco centavos) para a apresentação 100 UI/mL, solução injetável, 01 cartucho incluso 3 mL;
- **Apidra**[®] R\$ 20,02 (vinte reais e dois centavos) para a apresentação 100 UI/mL, solução injetável, 01 cartucho incluso 3 mL;
- **Humalog**[®] R\$ 33,51 (trinta e três reais e cinquenta e um centavos), para a apresentação 100 UI/mL suspensão injetável, 01 cartucho contendo 3 ml + 1 sistema aplicador;
- **Novorapid**[®] R\$ 27,44 (vinte e sete reais e quarenta e quatro centavos) para a apresentação 100 UI/ml, solução injetável contendo 3 ml + 1 sistema aplicador plástico.
- **Regular** R\$ 14,38 (quatorze reais e trinta e oito centavos) para a apresentação Novolin[®] R 100 UI/ml solução injetável, 01 cartucho contendo 3 ml + 1 sistema aplicador plástico;
- **NPH** R\$ 14,38 (quatorze reais e trinta e oito centavos) para a apresentação Novolin[®] N 100 UI/mL suspensão injetável, 01 cartucho com 3 ml + 1 sistema aplicador plástico.

Vale ressaltar que existem outras apresentações farmacêuticas, além destas que foram descritas, presentes na tabela da CMED.

8 Considerações Finais

O uso das insulinas em tela, de acordo com as indicações clínicas registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), está indicado para o tratamento de diabetes mellitus. Nestes casos, trata-se de uso *on label*.



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

Normalmente os análogos de insulina são utilizados pelos pacientes que tentaram controle glicêmico com as insulinas NPH e Regular e não obtiveram resultado terapêutico satisfatório.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018⁶:

- Informa que análogos de insulina de ação ultrarrápida tem perfil mais fisiológico na melhora do controle glicêmico;
- Recomenda e conclui que o uso de análogos de insulina de ação ultrarrápida é superior no controle metabólico e na diminuição dos episódios hipoglicêmicos (Grau de recomendação A);
- Recomenda e conclui que o uso de análogos de ação prolongada apresenta menor variabilidade glicêmica em comparação com a insulina NPH (Grau de recomendação B);
- Informa que diversos outros estudos têm favorecido as insulinas de ação ultrarrápida em relação à insulina regular, mostrando nível de evidência 1, com grau de recomendação;
- Define que análogos de insulina de ação ultrarrápida são indicados a pacientes que apresentam tendência a ter hipoglicemia nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos;
- Aponta que um aspecto que deve ser considerado ao utilizar a insulina regular é a demora, em torno de 30 minutos, de seu início de ação, sendo necessário proceder à sua aplicação pelo menos 30 minutos antes das refeições, e, no entanto, alguns pacientes tendem a aplicá-la na hora da refeição, e isso contribui para hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias no período entre as refeições, pois a insulina regular atingirá seu pico no horário em que a alimentação já foi metabolizada.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), por meio da Portaria n. 10, de 21/02/2017, recomendou a incorporação de insulinas análogas de ação rápida (Asparte, Lispro e Glulisina) para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 1, mediante negociação de preço e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde—SUS.

⁶ <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

O Relatório de Recomendação nº 440 - CONITEC⁷, de março de 2019, sobre insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1, traz como recomendação final que foi deliberado por unanimidade recomendar a incorporação da insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I.

A recomendação da CONITEC para a incorporação de uma nova tecnologia no SUS significa que já está decidido que os medicamentos deverão ser incorporados para o tratamento das doenças em questão. Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, a norma estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

No caso de pacientes que necessitam de medicamentos de uso contínuo, é importante considerar o que orienta o Parecer CFM n. 12/2006 do comparecimento às consultas médicas em intervalos de, no máximo, 90 (noventa dias) e, que as prescrições sejam feitas quando do momento destas consultas.

A modificação da prescrição de quaisquer medicamentos depende de reavaliação médica.

Considerando que se trata de medicamento de uso contínuo, caso Vossa Excelência entenda por bem deferir os pedidos, sugerimos que seja determinada a dispensação periódica, com revisão de tempos em tempos, determinados, evitando-se desperdício de medicamentos em caso de suspensão da medicação ou falecimento do paciente.

este é o parecer.

Goiânia, 14 de outubro de 2019.

NAT JUS GOIÁS

⁷ http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_InsulinasAnalogas_AcaoProlongada_DM1_CP81_2018.pdf