



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

ALTERAÇÃO DAS INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO PROLONGADA
para o tratamento de diabetes mellitus tipo I

2022 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 do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Rômulo Barbosa Filho

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - Diretora DGITS/SCTIE/MS

ALTERAÇÃO DAS INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO PROLONGADA para o tratamento de diabetes mellitus tipo I

O que é o Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)?

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é um transtorno hormonal, que envolve fatores genéticos, biológicos e ambientais, ocasionado pela destruição das células responsáveis pela secreção de insulina no corpo, hormônio que atua na regulação de açúcar no sangue (glicemia). A diminuição da insulina provoca hiperglicemia (aumento da concentração de açúcar no sangue), que resulta em danos aos rins, sistema nervoso, ocular, coração e vasos sanguíneos, entre outros. O DM1 é classificado em dois grupos: autoimune (1A), quando as células do pâncreas são destruídas pelo sistema imunológico do próprio paciente; e idiopático (1B), quando a origem do desenvolvimento da doença é desconhecida.

Se o DM1 não for tratado ou for agravado, pode levar à morte ou gerar danos e complicações em diferentes partes do corpo. A retinopatia diabética - doença causada por descontrole da glicemia nos vasos sanguíneos da retina em decorrência do tempo de duração do diabetes - é, atualmente, apontada como a principal causa de cegueira adquirida na população. Já a nefropatia diabética - alteração nos vasos sanguíneos dos rins em consequência do diabetes - está associada ao aumento da mortalidade e é uma causa importante de insuficiência renal crônica e de hemodiálise no Brasil. O diabetes também é uma das causas mais comuns de neuropatia (danos aos nervos periféricos do corpo). Por diminuir a sensibilidade da pele, a neuropatia diabética causa maiores riscos de lesões e infecções, que podem levar a dores intensas, incapacitantes e de difícil tratamento. Os problemas cardiovasculares, que resultam do diabetes, são responsáveis por mais de 75% das internações hospitalares e por cerca de 80% da mortalidade em pacientes diabéticos.

A quantidade de pacientes com DM1 tem aumentado a nível global, os números variam a partir do país ou região. A incidência do DM1 corresponde ao percentual de 7 a 12% dos casos de diabetes mellitus no mundo, com destaque entre os jovens, onde o percentual é igual ou maior que 85% em pacientes com menos de 20 anos. Estima-se que existam mais de meio milhão de crianças (0 a 14 anos de idade) vivendo com DM1 no mundo. Nessa esteira, o Brasil ocupa o terceiro lugar da classificação mundial de crianças e adolescentes com DM1, com o montante de 88.300 pacientes.

A taxa de mortalidade mundial de pacientes com complicações devido a diabetes, com idade entre 20 e 79 anos, foi de aproximadamente quatro milhões no ano de 2017, isto significa uma morte a cada oito segundos. Destas mortes, 108.587 ocorreram no Brasil. Mesmo com os

números elevados, a relevância do papel do diabetes na causa das mortes ainda é subestimada no país, tendo em vista que a morte é causada por complicações diversas e a doença de origem (diabetes) não é relatada como a causa determinante.

O diabetes é um problema de saúde pública devido à gravidade, aos sintomas que se prolongam durante a vida e aos meios necessários para controlar a doença e suas complicações, que demandam cada vez mais investimento por parte dos pacientes, familiares e sistemas de saúde. No Brasil, entre os anos de 2008 e 2010, foi gasto aproximadamente US\$ 1.319,15 milhões de dólares com DM1, sendo a maior parte investida em tratamento com insulina (insulinoterapia) e itens de monitoramento da glicose no sangue (automonitorização glicêmica).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do DM1, geralmente, o diagnóstico da doença é realizado em pacientes jovens (crianças, adolescentes e adultos jovens) com sinais e sintomas de hiperglicemia grave, como a eliminação excessiva de urina, sede em excesso, fome em demasia, vontade frequente de urinar à noite e perda de peso inexplicada. A confirmação ocorre por meio de exames realizados em laboratório que confirmem o índice glicêmico.

Como os pacientes com diabetes mellitus tipo 1 são tratados no SUS?

Conforme o PCDT do Diabetes Mellitus Tipo 1, publicado em novembro de 2019, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece um tratamento que engloba cinco elementos fundamentais: educação sobre diabetes, insulinoterapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico. A prescrição e execução do tratamento demanda a participação ativa do paciente, que precisa ser capacitado para tais atividades. As intervenções não medicamentosas devem ser centradas na perspectiva do paciente e realizadas por uma equipe multidisciplinar no que se refere à educação sobre diabetes, estímulo ao autocuidado, orientação nutricional, interrupção do tabagismo, atividades físicas e cuidados odontológicos.

O tratamento medicamentoso recomendado ocorre de forma ininterrupta e busca normalizar o nível de glicose no sangue com a administração de insulina externa injetável. O SUS disponibiliza as insulinas regular, NPH e análogas de ação rápida, conforme os critérios estabelecidos no PCDT do DM1. Também são disponibilizados os insumos necessários para a terapia, como aparelhos para medir os níveis de glicose (glicosímetros), fitas reagentes para medida da glicemia capilar, seringas e agulhas para aplicação de insulina.

Medicamento analisado: insulinas análogas de ação prolongada

A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) solicitou à Conitec a exclusão, do SUS, de insulinas análogas de ação

prolongada no tratamento de pacientes diagnosticados com diabetes mellitus do tipo 1. As insulinas análogas de ação prolongada resultam de mudanças estruturais na molécula de insulina humana, por meio da tecnologia de clonagem molecular, com o objetivo de estender a duração do efeito e diminuir a sua variação em cada paciente. No Brasil, é disponível o acesso às seguintes insulinas análogas de ação prolongada: glargina, determir e degludeca.

Em março de 2019, os membros da Conitec recomendaram, por unanimidade, a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1, com a condição de que o custo do medicamento fosse igual ou inferior ao da insulina humana NPH (ação intermediária), com sistema aplicador e por meio de protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. No momento, o Plenário considerou que as insulinas análogas de ação prolongada possuíam eficácia e segurança semelhantes à insulina humana NPH, mas apresentavam custos elevados que podiam comprometer a sustentabilidade do SUS. Após a sua incorporação, no final de 2020, foram realizados dois pregões para a aquisição de 1.866.780 tubetes/frascos do medicamento. No entanto, nenhuma empresa participante aceitou a redução de preços para se chegar ao valor aprovado anteriormente.

Para a atual avaliação de evidências clínicas, não foram eleitos novos estudos, mantiveram-se aqueles analisados em relatório anterior (Relatório nº 440). A análise contou com sete revisões sistemáticas com baixo risco de erros, que foram submetidas à análise pela forma de comparação das insulinas. Os estudos demonstraram benefícios discretos da insulina glargina em relação à NPH, com base na alteração dos exames de índice glicêmico (nível de açúcar no sangue). Sobre o mesmo aspecto, as análises não detectaram diferenças entre as insulinas determir ou degludeca comparadas a NPH. Não houve consenso entre os estudos sobre qual insulina análoga de ação prolongada (glargina, determir e degludeca) seria mais benéfica e segura. Em geral, quando comparadas à NPH, as três insulinas foram associadas a um risco menor de eventos graves e noturnos de hipoglicemia, ou seja, com menor possibilidade de apresentar episódios de baixos níveis de açúcar no sangue. No entanto, houve diferença entre as definições de hipoglicemia presentes nos estudos, por esse motivo tal comparação é passível de erro. Com relação à melhora na qualidade de vida dos pacientes com DM1, as análises não identificaram relação entre o tipo de insulina utilizada no tratamento (glargina ou NPH).

A análise econômica e de impacto orçamentário consistiu na atualização da avaliação apresentada no Relatório nº 440 da Conitec. Para a avaliação, foram considerados dois cenários populacionais no horizonte de cinco anos, o primeiro contou com dados epidemiológicos estimados e o segundo com o número de demandas registradas no SUS. Para cada tecnologia, foi utilizado o menor valor encontrado em aquisições feitas pelo SUS a nível federal. No primeiro cenário, a depender da insulina análoga adquirida, o gasto previsto na análise variou no primeiro ano entre R\$ 195 milhões e R\$ 990 milhões; ao final dos cinco anos, o gasto total

variou entre R\$ 639 milhões e R\$ 8 bilhões. O impacto orçamentário adicional estimado nesse cenário, comparado à insulina humana NPH, diversificou entre R\$ 1 bilhão e R\$ 7,9 bilhões. No segundo cenário, conforme o análogo de insulina adquirido, os valores variaram no primeiro ano entre R\$ 63 milhões e R\$ 323 milhões; em cinco anos, os valores foram de R\$ 235 milhões a R\$ 3,2 bilhões. O impacto orçamentário extra para a ocasião estimada, em comparação à NPH, seria de R\$ 407 milhões a R\$ 3 bilhões.

Perspectiva do paciente

Foi aberta a chamada pública nº 19/2022 para a inscrição de participantes na Perspectiva do Paciente referente à discussão do tema durante o período de 11 a 15 de abril de 2022. Trinta e sete pessoas se inscreveram e os representantes, titular e suplente, foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital acessível a todos os inscritos e com transmissão em tempo real.

Durante a apreciação inicial do tema, o participante, de 33 anos, informou que faz uso de insulina desde o diagnóstico de diabetes mellitus tipo I aos 25 anos de idade. Nos dois primeiros anos após o diagnóstico, o paciente mencionou que utilizava apenas a insulina NPH e logo passou a realizar a aplicação da insulina de ação rápida antes de realizar as refeições.

O participante relatou que aplicava a NPH duas vezes ao dia e possuía mais episódios de hipoglicemia. Informou que a NPH tem picos de atividade que dependem do horário que a pessoa acorda e a aplica. Segundo ele, esse aspecto interferia na aplicação das insulinas de ação rápida antes das refeições, uma vez que ficava em dúvida por estar com hipoglicemia e a NPH ainda se encontrar em pico de atividade. Em sua perspectiva, não existia linearidade em relação aos picos de atividade da NPH e os episódios de hipoglicemia noturna eram piores nesta época.

Após dois anos de tratamento, o paciente começou a usar a insulina de ação prolongada glargina. Desde então, ele realiza apenas uma aplicação diária e não possui mais episódios de hipoglicemia perto de realizar as refeições. Desse modo, relatou que ganhou mais segurança para aplicar a insulina de ação rápida. Os episódios de hipoglicemia noturna, que eram frequentes, tornaram-se pontuais. O participante informou que o uso da glargina melhorou o seu perfil glicêmico, assim como a sua qualidade de vida. O paciente relatou que compra a sua insulina de ação prolongada, e o alto custo gera impacto em seu orçamento pessoal.

O paciente relatou que, no início do tratamento, pegava as lancetas e as fitas no SUS. O participante precisava fazer a medição da glicemia (a ponta de dedo) mais vezes quando usava a NPH porque tinha mais episódios de hipoglicemia. Atualmente, ele utiliza o sistema de monitoramento e realiza menos medição da glicemia.

Foi mencionada a sua experiência como médico da atenção básica em saúde, onde atende pacientes com diabetes que precisam utilizar insulina. O participante percebeu a dificuldade de recomendar a insulina, tendo em vista o estigma já existente em relação ao seu uso, que é reforçado pelo difícil manejo, ação não linear e necessidade de maior número de aplicações da NPH (disponível no SUS). Nesse sentido, quando seus pacientes manifestam que conseguem comprar a insulina de ação prolongada, o participante a prescreve e consegue perceber a melhora do perfil glicêmico e da adesão ao tratamento dos seus pacientes.

O vídeo da 111ª reunião pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou a manutenção da incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I no SUS. Esse tema foi discutido durante a 111ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada no dia 4 de agosto de 2022. Na ocasião, os membros do Plenário deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação inicial favorável à manutenção do medicamento com condicionante de custo para o tratamento.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 59, durante 20 dias, no período de 13/09/2022 a 03/10/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 1.978 contribuições, sendo 1.530 técnico-científicas e 448 contribuições sobre experiência ou opinião. A maioria dos respondentes posicionaram-se a favor da manutenção da incorporação das insulinas análogas de ação prolongada, desse modo, as contribuições foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec. Em resumo, as contribuições de experiência e opinião relataram melhoria no controle da glicemia e comodidade para uso dos análogos de ação prolongada.

Recomendação final da Conitec

Os membros da Conitec, durante a 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 9 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não alteração da recomendação de incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, mantidos os termos da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 27 de março de 2019.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, a Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e

Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu não alterar, no âmbito do SUS, a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, mantidos os termos da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 27 de março de 2019.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221206_relatorio_insulinas_analogas_acao_prolongada.pdf