



INSTITUTO
DE SAÚDE

22 de junho de 2016

ETAPAS PARA ELABORAÇÃO DE PARECERES TÉCNICO-CIENTÍFICOS (PTC)



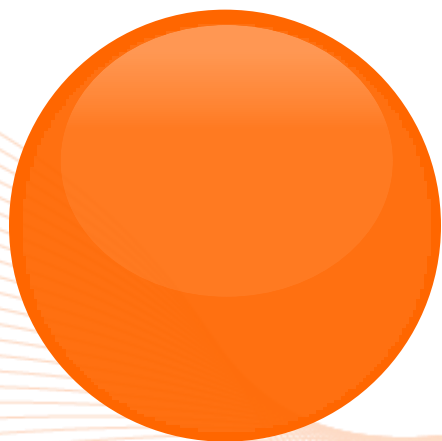
GOVERNO DO ESTADO
DE SÃO PAULO



GOVERNO DO ESTADO
DE SÃO PAULO



INSTITUTO
DE SAÚDE



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO DA CONITEC



- **Tecnologia:** Insulinas Análogas de Longa Ação (insulinas detemir e glargina)
- **Indicação:** Diabetes Mellitus Tipo II
- **Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde
- **Pergunta:** As insulinas análogas de longa ação (insulina detemir e insulina glargina) são mais eficazes no controle do diabetes em relação à insulina NPH?



Contexto e sumário

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, poderá aprovar a inclusão, exclusão ou alteração de novos medicamentos, a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de

SUMÁRIO

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

Resumo executivo

1. RESUMO EXECUTIVO

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

Indicação: Diabetes Mellitus Tipo II

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

Contexto: Diabetes Mellitus (DM), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é o termo que descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica e distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas resultantes de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. O diabetes tipo 2 (DM2) é a forma mais presente destas manifestações, atingindo mais de 90% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção de insulina. Desenvolve-se geralmente em adultos e tem sido relacionada à obesidade, falta de atividade física e hábitos alimentares não saudáveis. No Brasil, em 2012, a Sociedade Brasileira de Diabetes estimou mais de 12 milhões de diabéticos no país, atualizando os dados de acordo com o senso IBGE 2010. No tratamento





2

A DOENÇA

Relevância da diabetes mellitus

- ◉ DM: desordem metabólica de etiologia múltipla, que se caracteriza por hiperglicemia crônica e distúrbios no metabolismo resultantes de defeitos na secreção e ou ação da insulina;
- ◉ Classificação: DM tipo 1, tipo 2, outros tipos específicos e gestacional;
- ◉ DM tipo 2 responde por 90% dos casos de diabetes, estando relacionada à obesidade, falta de exercício físico e hábitos alimentares não saudáveis;
- ◉ Desfechos graves: doenças cardiovascular e cerebrovascular, cegueira, dano renal e morte;
- ◉ Prevalência no Brasil: mais de 12 milhões de pessoas.



Tratamento da DM tipo 2

- Plano terapêutico dirigido ao controle glicêmico e prevenção de complicações;
- Medidas não farmacológicas: mudança no estilo de vida, com orientação nutricional e atividade física;
- Fármacos disponíveis no SUS: insulina NPH, insulina regular, hipoglicemiantes (biguanidas, derivados da uréia, sulfonamidas);
- Outros fármacos disponíveis no mercado: insulinas análogas de ação ultra-rápida (asparte, lipro, glusilina), de ação longa (detemir e glargina)





3

AS TECNOLOGIAS

Insulinas análogas de ação longa

- ◉ Possuem o mesmo objetivo da insulina NPH;
- ◉ Insulina glargina (Lantus), solução injetável, que permite administração única ao dia;
- ◉ Insulina detemir (Levemir) solução injetável.





4

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Tabela 1. Busca por revisões sistemáticas

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

- Apenas revisões sistemáticas, devido ao grande número de publicações sobre o tema;
- Estudos publicados até 14/10/2013;
- Estudos publicados em inglês, português e espanhol;
- Selecionadas 4 revisões sistemáticas.



5

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Revisão sistemática de Waught et al. (2010)

Tabela 2. Desfechos da revisão de Waught et al.²², 2010.

Desfechos analisados	Resultados	Significância estatística
Controle glicêmico (HbA1c)	<u>Diferença (ponderada) entre as médias de HbA1c</u> Insulina Glargina x NPH= -0,00 (IC95% -0,11 a 0,10) Insulina Detemir x NPH= 0,07 (IC95% -0,03 a 0,18)	NS NS
Hipoglicemia Severa	<u>Risco Relativo</u> Insulina Glargina x NPH= 0,82 (IC95% 0,45 a 1,49) Insulina Detemir x NPH= 0,59 (IC95% 0,15 a 2,24)	NS NS
Hipoglicemia sintomática	<u>Risco Relativo</u> Insulina Glargina x NPH= 0,80 (IC95% 0,68 a 0,93) Insulina Detemir x NPH- não há dados	NR
Hipoglicemia noturna	<u>Risco Relativo</u> Insulina Glargina x NPH= 0,54 (IC95% 0,43 a 0,69) Insulina Detemir x NPH =0,54 (IC95% 0,24 a 0,68)	p<0,00001 p<0,00001
Hipoglicemia total	<u>Risco Relativo</u> Insulina Glargina x NPH= 0,89 (IC95% 0,83 a 0,96) Insulina Detemir x NPH =0,68 (IC95% 0,54 a 0,86)	p< 0,002 p< 0,001

NS= não significante. NR= não relatado.

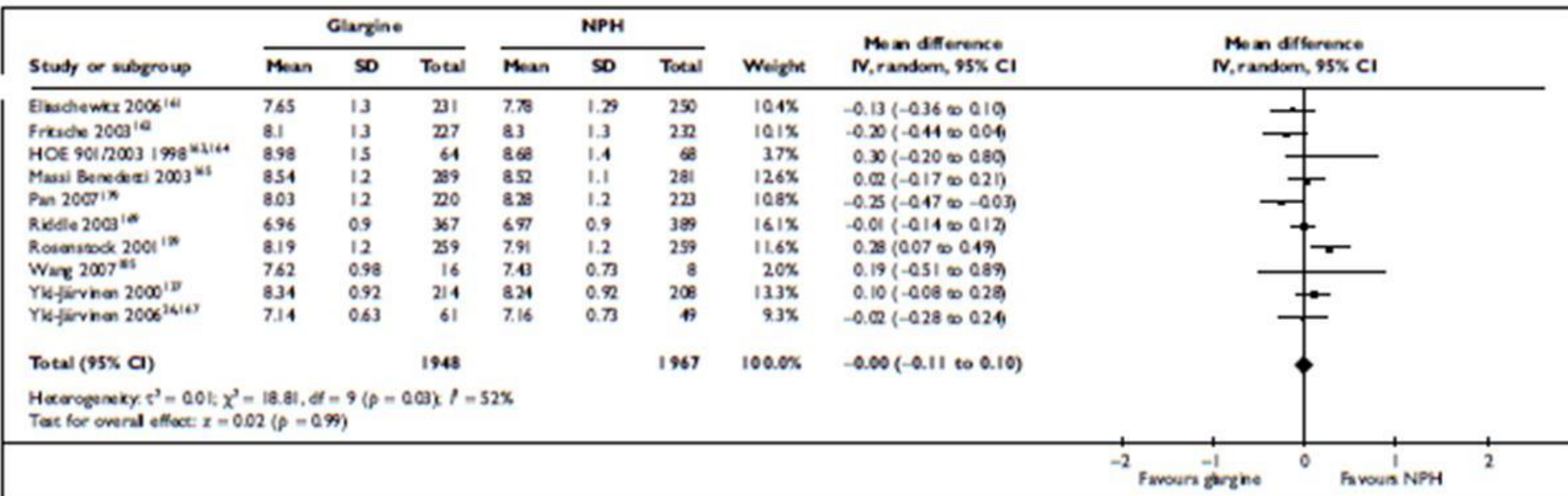


FIGURE 2 HbA_{1c} glargine versus Neutral Protamine Hagedorn.

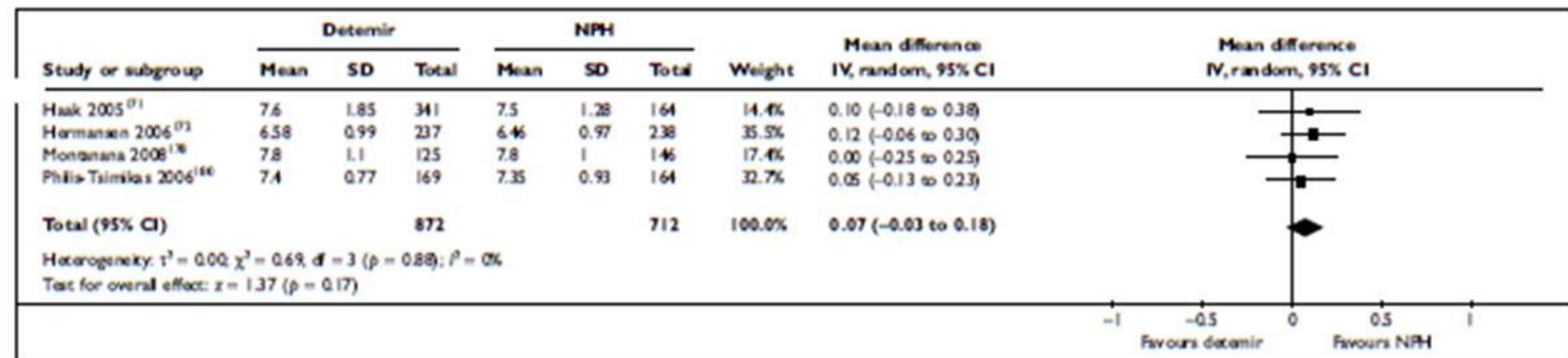


FIGURE 3 HbA_{1c} detemir versus Neutral Protamine Hagedorn.

Revisão sistemática de Monami et al. (2008)

Tabela 3. Resumos das características dos estudos incluídos na revisão de Monami et al²⁸, 2008.

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

Revisão sistemática de Monami et al. (2008)

Tabela 4. Desfechos da revisão de Monami et al²⁸, 2008.

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

NS= não significante.

Revisão sistemática de Horvath et al. (2007)

Tabela 5. Resumos dos desfechos dos estudos incluídos na revisão de Horvath et al., 2007⁴⁰

Hipoglicemia				
Desfecho	Nº de estudos	Nº de Participantes	Medida estatística	Resultado
Hipoglicemia severa Glargina x NPH	4	2207	Odds Ratio, IC 95%	0,70 [0,40; 1,23] p=0,18
Hipoglicemia severa Detemir x NPH	2	980	Odds Ratio, IC 95%	0,50 [0,18; 1,38] p=0,005
Hipoglicemia sintomática Glargina x NPH	3	1458	Risco Relativo, IC 95%	0,84 [0,75; 0,95] p<0,001
Hipoglicemia total Detemir x NPH	2	980	Risco Relativo, IC 95%	0,82 [0,74; 0,90] p < 0,0001
Hipoglicemia Noturna Glargina x NPH	3	1458	Risco Relativo, IC 95%	0,66 [0,55; 0,80] p<0,00001
Hipoglicemia Noturna Detemir x NPH	2	980	Risco Relativo, IC 95%	0,63 [0,52; 0,76] p<0,00001
Hemoglobina glicada				
Desfecho	Nº de estudos	Nº de Participantes	Medida estatística	Resultado
Mudança na HbA1c Glargina x NPH	4	1568	Diferença Média IC 95%	0,05 [-0,08; 0,17]
Mudança in HbA1c (Desvio padrão combinado) Glargina x NPH	6	2902	Diferença Média IC 95%	-0,00 [-0,10; 0,09]
Mudança na HbA1c Detemir x NPH	2	967	Diferença Média IC 95%	0,12 [0,01; 0,23]
Mudança na HbA1c (Desvio Padrão combinado) Detemir x NPH	2	967	Diferença Média IC 95%	0,15 [-0,02; 0,32]



6

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

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

- População Brasileira de 2013, segundo o IBGE: 201.032.714⁴⁶
- Portadores de diabetes no Brasil: 12.054.827⁴⁷
- Percentual de diabéticos com o tipo 2 da doença: 90%¹ : 10.849.344
- Proporção estimada de pacientes com DM2 que fazem uso de insulinas^{48, 49, 50}:
30% = 3.254.803 pacientes.
- Taxa de crescimento da população: 0,8143%ⁱ.
- População com DM2 elegível ao tratamento no 1º ano da análise: 3.254.803.

Tabela 6. População em tratamento nos próximos 5 anos.

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

Tabela 7. Custo de tratamento por anos de seguimento

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



7

RECOMENDAÇÕES DA CONITEC

Considerações sobre as evidências

- Não há evidências de superioridade das insulinas análogas de ação longa em relação à NPH, quanto ao controle glicêmico medido pela hemoglobina glicada, glicemia de jejum, redução da hipoglicemia severa e presença de efeitos adversos;
- Os resultados tendem a favorecer as insulinas de ação longa com relação à menor ocorrência de hipoglicemia noturna;
- Limitações dos estudos: desenhos, definições de hipoglicemia, conflito de interesses, curtos períodos de acompanhamento dos participantes.



- CONITEC recomendou a não incorporação no SUS das insulinas análogas de ação longa (glargina e detemir) para tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (reunião de 06 e 07 de novembro de 2013).



8

CONSULTA PÚBLICA

- Consulta pública: de 17/02 a 25/03/2014;
- Recebidas 137 contribuições;
- Essas contribuições foram discutidas no plenário da Conitec, porém não trouxeram informações adicionais às apresentadas no relatório;
- Decisão de não incorporação está em consonância com avaliações semelhantes realizadas na Alemanha, Canadá e Escócia, e em conformidade com recomendação da OMS.

Gráfico 1. Contribuições de consulta pública

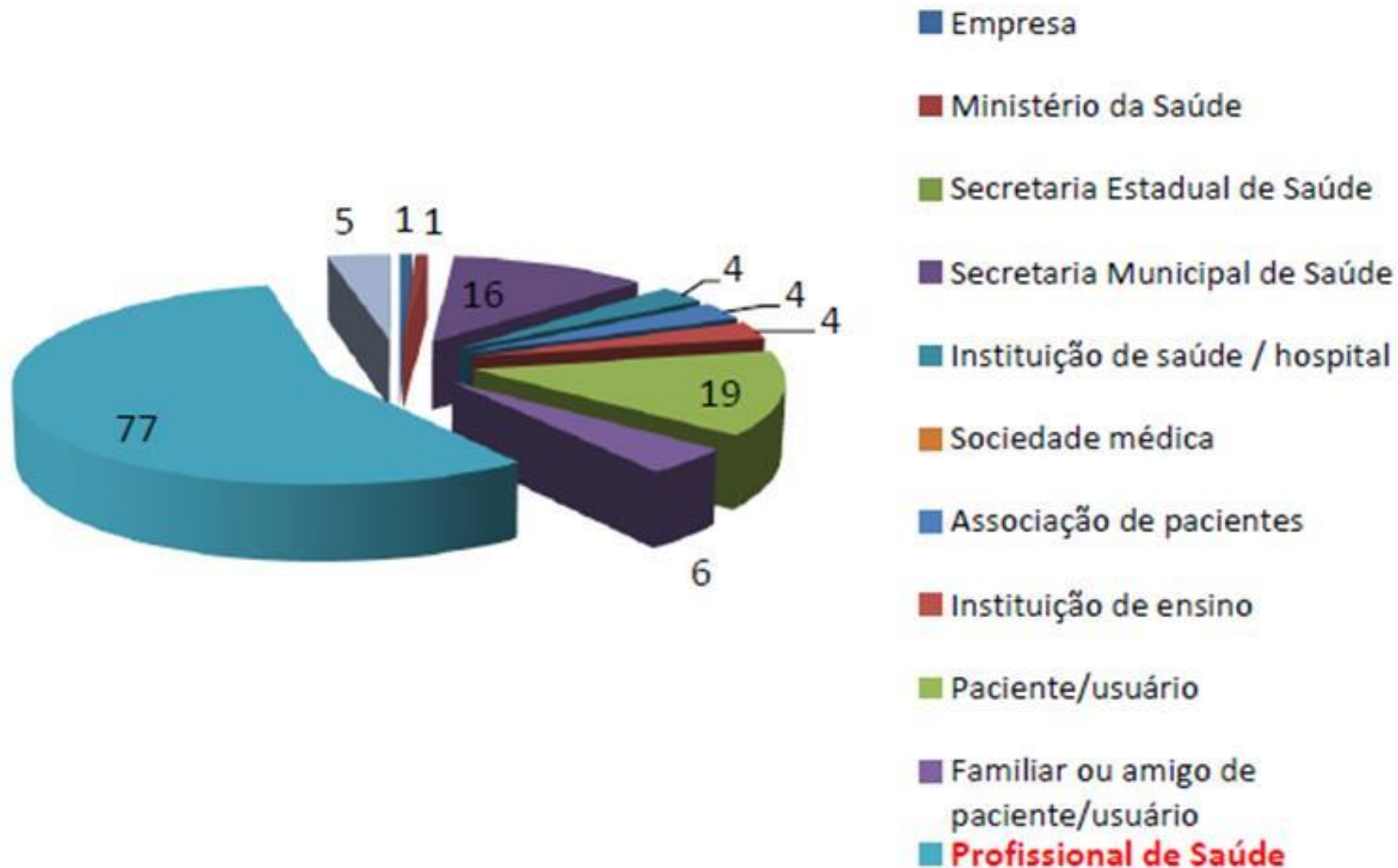
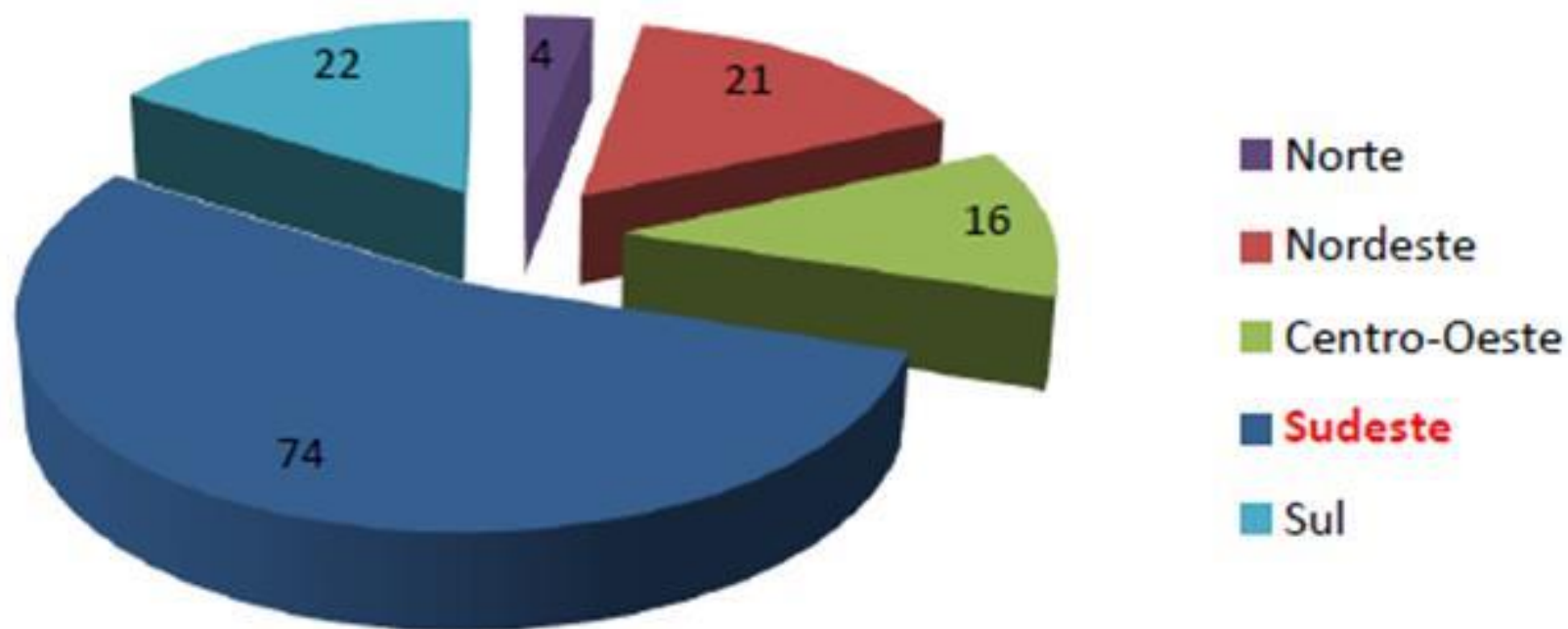


Gráfico 2. Contribuições por região geográfica brasileira

Contribuições por Região





9

DELIBERAÇÃO FINAL

9. DELIBERAÇÃO FINAL

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

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

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 82/2014.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 30, DE 4 DE SETEMBRO DE 2014

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

- TEREZA SESTUKO TOMA
- ttoma@isaude.sp.gov.br
- Fone: 31168592

