

27/06/2014

**RR 338/2014**

**Insulina glargina (Lantus®) para tratamento de diabetes**

**SOLICITANTE** : Dra Claudia Luciene Silva Oliveira  
Juíza de Direito da Comarca de Contagem/MG

**NÚMERO DO PROCESSO:** 0079.14.038864-0

**SOLICITAÇÃO/ CASO CLÍNICO**

Prezado(a) Sr(a).,

por ordem da Exma. Juíza de Direito, Dra. Cláudia Luciene Silva Oliveira, e nos termos do convênio assinado entre o TJMG, o Ibedess e a HC Coop, solicito com urgência a elaboração de documentos técnicos sobre o caso narrado nos autos nº 0079.14.038864-0, cuja cópia digitalizada segue anexa.

Att. Vinícius Ventura

Of. de Apoio Judicial

1ª V. Empresarial de Contagem

Trata-se de paciente com história de diabetes de difícil controle glicêmico, com mais de 30 anos de evolução. Não entraremos no mérito do diagnóstico diferencial entre diabetes tipo I LADA e diabetes tipo II, tema esse estensamente avaliado pela perita que elaborou o relatório desse caso. Passaremos a avaliar as evidências científicas sobre o uso do análogo de insulina glargina (Lantus®).

## **CONTEXTO**

### **SOBRE A DOENÇA**

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

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  $\beta$  deste órgão), necessitando assim da administração de insulina exógena ao longo da vida para a sobrevivência.

Tanto o diabetes tipo 1 e 2 promovem, ao longo dos anos de doença, problemas vasculares como os descritos. Os sinais e sintomas tendem a se agravar com a idade.

### **PERGUNTA ESTRUTURADA PARA AVALIAÇÃO DA SOLICITAÇÃO:**

- ✓ Para pacientes portadores de diabetes (qualquer) o uso de insulina glargina apresenta benefícios (diminuição de mortalidade, infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica ou acidente vascular cerebral, ou diminuição de hemoglobina glicada ou diminuição de episódios de hipoglicemia) comparada ao uso de insulina NPH disponibilizada pelo SUS? A insulina glargina é segura para uso em longo prazo?

## **DESCRIÇÃO DA MEDICAÇÃO SOLICITADA**

Insulina Glargina é um tipo de análogo sintético de insulina, produzida por técnicas de bioengenharia com uso de DNA recombinante. Tem ação mais longa e duradoura (cerca de 24h) no controle da taxa de glicose no sangue.

Em bula, as indicações aprovadas pela ANVISA são:

- Tratamento do diabetes mellitus tipo 2 em adultos.
- Tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

## **DISPONIBILIDADE NO SUS**

**Não.** Há duas consultas públicas em andamento, promovidas pela Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias do SUS (CONITEC) avaliando a incorporação de análogos de insulina de longa duração para o SUS. Consulta Pública nº 04/2014 e Consulta Pública nº 01/2014.<sup>1</sup>

## **PREÇO DOS MEDICAMENTOS<sup>2</sup>**

Lantus® - 1 carp de 3ml+sistema de aplicação- R\$ 122,72

Lantus® - 1 carp de 3 ml – R\$ 111,14

## **REVISÃO DA LITERATURA**

**Evidências científicas quanto à utilização da insulina glargina (ou outros análogos) para tratamento da diabetes tipo 1<sup>3</sup>:** Foram avaliadas metanálises

---

<sup>1</sup> <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/259-secretaria-sctie/areas-da-sctie/dgits/conitec/l2-conitec/8940-consultas-2014>

<sup>2</sup> Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 20/05/2014, disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/50652d004414f77aa679eeb19414950f/LISTA+CONFORMID\\_ADE\\_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/50652d004414f77aa679eeb19414950f/LISTA+CONFORMID_ADE_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES), acesso em 22/06/2014

disponíveis sobre o tema. Não foram encontrados estudos com os desfechos de morte, infarto agudo do miocárdio (IAM), doença vascular periférica (DVP) e acidente vascular cerebral (AVC). Para o desfecho hipoglicemia, considerando a hipoglicemia grave e noturna, o benefício foi semelhante para insulina glargina e NPH. Quando avaliado exclusivamente a hipoglicemia noturna, o resultado continuou semelhante entre a insulina glargina e a NPH<sup>4</sup>. No entanto, a maioria dos ensaios é de baixa qualidade metodológica e em todos os desfechos houve heterogeneidade substancial ou grave. 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.

Políticas de Cobertura em outros países: Na Inglaterra e Estados Unidos (que adotam as recomendações do NICE<sup>5,6</sup>) as insulinas análogas de longa duração são indicadas para pacientes insulinizados que apresentam episódios de hipoglicemia ou que apresentam dificuldades para a administração da insulina NPH. A Agência Canadense de Avaliação de Medicamentos e Tecnologias<sup>7</sup> salienta que, apesar de não existir literatura que sustente a recomendação, as insulinas de longa duração podem ser uma alternativa para pacientes que apresentam diversos episódios de hipoglicemia com os esquemas envolvendo insulina NPH.

---

<sup>3</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório da Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Insulinas análogas de longa duração- Diabetes tipo I. Dezembro 2013 Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/28/Relatorio-Insulinas-analogas-diabetes-tipo-I-CP-114.pdf>

<sup>4</sup>

<sup>5</sup> NICE Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66NICEGuideline.pdf>

<sup>6</sup> NICE Type 2 diabetes: newer agentes. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87ShortGuideline.pdf>

<sup>7</sup> Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S.. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2010 Jul;14(36):1-248.

## **Evidências científicas quanto à utilização da insulina glargina (ou outros análogos) para tratamento da diabetes tipo 2<sup>8</sup>:**

A evidência atualmente disponível<sup>9,10,11,12</sup> sobre eficácia e segurança das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 não mostrou superioridade comparada à insulina NPH em relação ao controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia em jejum, redução da hipoglicemia grave e presença de efeitos adversos (segurança). No que diz respeito à menor ocorrência de hipoglicemia noturna, os resultados tendem a favorecer as insulinas análogas, mas deve-se avaliar o real benefício clínico frente à diferença aferida nos estudos. Deve-se, também, considerar as limitações metodológicas dos estudos, como a avaliação subjetiva e as diferentes definições para o episódio de hipoglicemia, o desenho aberto dos estudos, o potencial conflito de interesse de alguns autores e estudos patrocinados pelo produtor farmacêutico. Além disso, o curto período de seguimento dos estudos impede a mensuração de efeitos primordiais (morbidade, mortalidade, complicações em longo prazo), impossibilitando a medida da real relevância clínica das insulinas análogas de longa ação em relação ao tratamento convencional (insulina NPH). Assim, observa-se que a literatura científica internacional aponta na direção de que não há evidências fortes de que as insulinas análogas trazem melhoras significativas nas condições de saúde dos pacientes. As insulinas análogas de

---

<sup>8</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório da Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Insulinas análogas de longa duração- Diabetes tipo II. Outubro 2013. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/24/Relatorio-Insulina-diabetestipoll-CP.pdf>

<sup>9</sup> Frier, B. M., Russell-Jones, D. and Heise, T. (2013), A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. doi: 10.1111/dom.12106 (Versão online). Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12106/references>.

<sup>10</sup> Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Jul;14(36):1-248.

<sup>11</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Longacting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184–9.

<sup>12</sup> Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613.

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

## **CONCLUSÃO**

Não foram encontrados estudos com os seguintes desfechos: Morte, IAM, DVP e AVC.

Estudos mostraram que nos desfechos controle glicêmico, hemoglobina glicada, qualidade de vida e diminuição de episódios de hipoglicemia grave, a insulina glargina e a insulina NPH (disponível no SUS) têm efeitos semelhantes.

No que se refere à hipoglicemia noturna, no tratamento da diabetes tipo I ou II, os resultados favorecem a insulina glargina, contudo sem significância estatística. Vale ressaltar que os estudos são frágeis do ponto de vista metodológico e esses resultados devem ser confirmados por estudos mais robustos e com prazo maior de seguimento.

**Até o momento, não há evidência suficiente para garantir que as insulinas análogas, de longa ação, sejam inferiores, equivalentes ou superiores à terapia padrão utilizada atualmente, disponibilizadas pelo SUS, quer seja na diabetes tipo I ou II.**

**Para o tratamento farmacológico, atualmente está disponível no SUS as insulinas de ação intermediária (insulina NPH) e de ação rápida (insulina regular), além de medicamentos hipoglicemiantes (biguanidas, derivados da uréia, sulfonamidas).**

**Os insumos disponibilizados pelo SUS para tratamento da diabetes insulino-dependentes são: seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina, tiras reagentes para medida de glicemia capilar e lancetas para punção digital.<sup>13</sup>**

---

<sup>13</sup> Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria 2.583 de 10 de outubro de 2007. Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt2583\\_10\\_10\\_2007.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt2583_10_10_2007.html)

**Apesar da falta de evidências sobre os reais benefícios da insulina glargina, a Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais fornece a insulina glargina<sup>14</sup> exclusivamente para portadores de diabetes tipo I, desde que preenchidos os critérios especificados no anexo.**

**O anexo I traz os critérios para indicação da insulina glargina e o fluxo para conseguir o medicamento (se for esse o caso do paciente).**

---

<sup>14</sup> Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais. RESOLUÇÃO SES Nº 1761 DE 10 DE FEVEREIRO DE 2009

## **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO PROGRAMA ESTADUAL DE DISPENSAÇÃO DE INSULINA GLARGINA**

**São candidatos à inclusão no programa de dispensação de insulina glargina os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo relacionados:**

1. Os portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 e LADA (Vide pág. 5) devem comprovar por relatório médico detalhado o quadro clínico do paciente e exames complementares pertinentes (glicemia de jejum, casual ou 2h pós-prandial). Entretanto, em situações especiais, além das dosagens de glicemia que comprovem o diagnóstico de diabetes, pode-se fazer necessário, ainda, anexar laudos de outros exames com intuito de comprovar o diagnóstico de diabetes tipo 1. Nesses casos especiais, o médico analista poderá solicitar que o médico assistente anexe, aos laudos do processo, um ou mais dos seguintes exames: dosagem do peptídeo C e dos marcadores de auto-imunidade (antiinsulina, anti-descarboxilase do ácido glutâmico, GAD 65 e antitirosina fosfatases IA2 e IA2B).

2. Comprovar a persistência do mau controle glicêmico e a ocorrência de hipoglicemias graves sem sinais de alerta mesmo após adoção do tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina NPH e controle glicêmico capilar associado ao uso da insulina de ação rápida. A comprovação do mau controle glicêmico se dará pela demonstração de exames laboratoriais (hemoglobina glicada e glicemias) registrados 3 vezes nos últimos 12 meses.

Para fins desse protocolo, entende-se como mau controle glicêmico a demonstração da hemoglobina glicada com mais de 2 pontos percentuais acima do limite superior normal do teste. Dessa forma, será exigido, além dos resultados dos exames, um relatório médico detalhando os esquemas prévios adotados pelo paciente com as respectivas dosagens e tipo de insulina utilizado.

3. Aqueles pacientes que apresentam hipoglicemias graves (menor que 50mg/dl) comprovada em 2 ou 3 episódios através de exame laboratorial e/ou relatório de atendimento hospitalar com essa condição em pelo menos duas ocasiões distintas nos últimos seis meses, poderão ser incluídos no programa

mesmo sem a demonstração do mau controle glicêmico, conforme definido no critério de inclusão número 3.

4. Apresentar idade superior a 6 anos.

5. Pacientes que fazem uso de insulina glargina há mais de um ano, com controle glicêmico deve apresentar os registro de episódios graves de hipoglicemia como descrito nos itens 1 e 2.

## 10- FLUXO DE MONTAGEM, AVALIAÇÃO DE PROCESSOS E DISTRIBUIÇÃO DE INSULINA GLARGINA



