

**Data: 15/06/2014**

**NTRR 114/2014**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Solicitante:**

Dra. Marcilene da Conceição Miranda

Juíza de Direito da Comarca de Cláudio

**Número do processo:** 0166.14.000445-7

**Réu: Estado de Minas Gerais e Município de Claudio.**

**TEMA: *Insulina Levemir® e Novorapid® ou Aprida Solustar®***

## **Sumário**

1. Resumo executivo .....	2
1.1. Conclusão .....	3
1.2. Recomendação .....	4
2. Análise da solicitação .....	4
2.1. Contexto .....	4
3. Pergunta clínica estruturada.....	5
4. Descrição da tecnologia a ser avaliada .....	5
4.1. Disponibilidade no SUS.....	6
4.2. Preço do medicamento: .....	7
5. Resultados da Revisão da literatura .....	7
6. Conclusão.....	8
6.1. Recomendação .....	9
7. Anexo 1 – Formulário para requisição de análogos de insulina.....	10

## **1. RESUMO EXECUTIVO**

### ***Solicitação***

Para resposta, favor mencionar número do processo.

Autos nº 0166.14.000445-7 (0004457-40.2014)

Procedimento Ordinário

Autor(a): G.M.R.

Requerido(s): Fazenda Pública do Estado de Minas Gerais / Fazenda Pública do Município de Cláudio/MG

Prezado Senhor:

Conforme peças em anexo, solicito a Vossa Senhoria que ofereça parecer acerca dos medicamentos/suplementos em uso pelo autor quanto ao fornecimento e substitutibilidade no prazo de 48 horas (quarenta e oito) horas, a partir do recebimento deste.

Att,

Marly Gonçalves Pinto - PJPI 3998-2 - Oficial de Apoio Judicial B - Escrivã Judicial da Comarca de Cláudio/MG.

Segundo relatório médico trata-se de paciente com 3,6 anos de idade, portador de diabetes tipo I há dois meses. O médico assistente relata dificuldade de controle da glicemia com a insulina NPH e que a criança tem apresentado crises de hipoglicemia principalmente de madrugada. Relata que a mesma vem fazendo uso da insulina detemir (Levemir®), tendo alcançado estabilidade glicêmica com seu uso. Salaria que o medicamento não tem indicação de bula para menores de seis anos, no entanto alega que há vários estudos com pacientes pediátricos abaixo dessa idade, segundo o médico assistente, com bons resultados. Relata ainda a necessidade de uma caneta com insulina

ultrarrápida (Aprida Solustar® ou Novorapid®) para eventual controle de hiperglicemia.

### 1.1. CONCLUSÃO

1. O objetivo do tratamento do diabetes é estimular ou mimetizar a secreção endógena de insulina do pâncreas, de forma a manter as glicemias ao longo do dia dentro dos limites da normalidade, evitando os episódios hipoglicêmicos e a ampla variabilidade da glicemia.
2. No SUS estão disponíveis as insulinas NPH e regular. A insulina detemir é um análogo da insulina NPH (ação lenta) e as insulinas glulisina e asparte são análogos de ação rápida.
3. Nenhum dos medicamentos solicitados tem indicação de bula para uso em crianças menores de 6 anos. Isso significa que, segundo os fabricantes, **não foram estabelecidos critérios de segurança para o uso nessa faixa etária.**
4. Até o momento, em estudos clínicos de boa qualidade metodológica (revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados) a insulina detemir não mostrou ser superior à insulina NPH no controle glicêmico a não ser por um leve benefício clínico em diminuir eventos de hipoglicemia noturna, apenas em indivíduos com diabéticos tipo 1. **Esses resultados, observados em ensaios clínicos controlados, parecem não se manter quando são avaliados resultados com o uso dos análogos fora do ambiente de estudo, ou seja, na vida real.**
5. A incorporação dos análogos de insulina pelo SUS foi avaliada em consulta pública pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que não recomendou sua incorporação. A consulta terminou em 25/03/2014, mas a deliberação final ainda não foi publicada.

6. A Secretaria de Saúde de Minas Gerais incorporou os análogos de insulina como medicamentos de alto custo/excepcionais, dispensados após análise da solicitação. O Anexo I apresenta o formulário a ser preenchido e encaminhado para a SES MG para liberação dos medicamentos. Estão previstos tanto a insulina detemir quanto a insulina ultrarrápida.

## **1.2. RECOMENDAÇÃO**

Apesar da liberação pela Secretaria Estadual de Saúde, devido à incerteza sobre efeitos clínicos e principalmente sobre a segurança dos análogos de insulina em crianças abaixo de seis anos de idade, não recomendamos seu uso.

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

### **2.1. 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  $\beta$  deste órgão), necessitando assim da administração de insulina exógena ao longo da vida para a sobrevivência. Trata-se de uma doença de grande relevância principalmente porque o não tratamento ou o seu agravamento pode 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 intermediária (insulina NPH) e de ação rápida (insulina regular). 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 regular e NPH no controle do diabetes. Passaremos a avaliar sua eficácia e segurança. <sup>a</sup>

### **3. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.**

População: Paciente de 3,6 anos de idade, portador diabetes tipo 1 com diagnóstico há 2 meses

Intervenção: análogo de insulina de ação prolongada detemir (levemir®)- e análogo de insulina de ação ultrarrápida - glulisina (Aprida Solostar®) ou asparte (NovoRapid®)

Comparação: Insulina NPH e insulina regular

Desfecho: controle glicêmico (menos episódios de hipoglicemia).

### **4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

**Nome químico do medicamento: insulina detemir**

Nome comercial: Levemir ®

Fabricante: Novo Nordisk

Registro na ANVISA e Indicações de Bula

Registro ANVISA<sup>b</sup>: 117660019 Vencimento:02/2015<sup>a</sup>

**Indicação e alertas em bula:**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos.**

**Nome químico do medicamento: insulina glulisina**

Nome comercial: Aprida Solostar®

---

<sup>a</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC –114- Insulinas análogas para diabetes tipo 1. Disponível em <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/28/Relatorio-Insulinas-analogas-diabetes-tipo-I-CP-114.pdf>

<sup>b</sup> Registro ANVISA, disponível em [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_produto/rconsulta\\_produto\\_detalhe.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp); acesso em 15/06/2014

Fabricante: Sanofi-Aventis

Registro na ANVISA e Indicações de Bula

Registro ANVISA<sup>c</sup>: 113000969 Vencimento:02/2015<sup>a</sup>

**Indicação e alertas em bula:**

### **CRIANÇAS**

**A segurança e a eficácia de Apidra® em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.**

**Nome químico do medicamento: insulina asparte**

Nome comercial: NovoRapid Flex Pen®

Fabricante: Novo Nordisk SA

Registro na ANVISA e Indicações de Bula

Registro ANVISA<sup>d</sup>: 117660016 Vencimento:12/2015<sup>a</sup>

**Indicação e alertas em bula:**

**USO PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 6 ANOS DE IDADE) E ADULTO**

**NovoRapid é indicado para crianças acima de 6 anos de idade.**

#### **4.1. DISPONIBILIDADE NO SUS**

Sim, na Secretaria Estadual de Saúde, como medicamento de alto custo/excepcional. No anexo 1 encontra-se o formulário para solicitação dos análogos de insulina requisitados.

**Existe diretriz de utilização no SUS?**

A Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias no SUS elaborou uma revisão sobre o tema, com parecer contrário à incorporação dos análogos de insulina para tratamento de pacientes com diabetes tipo 1. O parecer foi para

---

<sup>a</sup>Registro ANVISA, disponível em [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_produto/rconsulta\\_produto\\_detalhe.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp); acesso em 15/06/2014

consulta pública em 17/02/2014 e a consulta foi finalizada em 25/03/2014. O parecer final ainda não foi publicado.

#### **4.2. PREÇO DO MEDICAMENTO: <sup>e</sup>**

Levemir®-100 UI- 1 carp VDx 3 ml+1 sistema aplicador FlexPen – R\$ 79,77

Aprida Solostar®- 100 UI/ml; FA 10 ml – R\$ 137,62

NovoRapid Flex Pen®-100 UI/ml; FA 3 ml + 1 sistema aplicador– R\$ 37,72

### **5. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA**

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<sup>f</sup> 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. 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.

Os estudos identificados na busca, bem como as metanálises realizadas 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 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.<sup>g</sup>

---

e CMED. Disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/50652d004414f77aa679eeb19414950f/LISTA+CONFORMIDADE\\_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/50652d004414f77aa679eeb19414950f/LISTA+CONFORMIDADE_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES)

f HbA1c= hemoglobina glicosilada: é uma medida da glicemia média nos últimos três meses. É mais confiável, em termos de avaliação do controle glicêmico que a medida pontual da glicemia.

g Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC –114- Insulinas análogas para diabetes tipo 1. Disponível em <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/28/Relatorio-Insulinas-analogas-diabetes-tipo-1-CP-114.pdf>

Outro fator relevante no caso em questão é a **idade do paciente**. Nenhum dos medicamentos solicitados tem indicação de bula para utilização em pacientes abaixo de seis anos. Isso significa que, segundo o fabricante, não foram estabelecidos critérios de segurança para o uso nessa faixa etária.

Há poucos estudos envolvendo crianças.

Um estudo avaliou que avaliou 1.032 pacientes com idade média de 12,5 anos na Turquia encontrou que, apesar do uso de análogos pela maior parte dos pacientes analisados, o controle glicêmico foi precário e muitas complicações crônicas foram encontradas, tanto agudas (como cetoacidose e hipoglicemia grave) quanto crônicas (tireoidite, doença celíaca, neuropatia, retinopatia e outras).<sup>h</sup>

Outro estudo de base populacional avaliou 37.206 crianças em uso de análogos de insulina para diabetes tipo 1 na Alemanha e Áustria. As crianças tinham entre 0 e 20 anos. Os autores mostraram que, nesse estudo realizado fora do ambiente de ensaio clínico controlado, as crianças em uso de análogos de insulina apresentavam ganho de peso e controle glicêmico (representado pela hemoglobina glicosilada) pior com os análogos.<sup>i</sup>

Um ensaio clínico avaliou durante um ano, o uso de insulina NPH ou insulina detemir em 347 crianças (entre 2 e 16 anos), com diabetes tipo 1. O estudo mostrou que a insulina detemir não foi inferior à insulina NPH, com significativa diminuição dos episódios de hipoglicemia noturna.<sup>j</sup>

## 6. CONCLUSÃO

- ✓ O objetivo do tratamento do diabetes é estimular ou mimetizar a secreção endógena de insulina do pâncreas, de forma a manter as glicemias ao longo do dia dentro dos limites da normalidade, evitando os episódios hipoglicêmicos e a ampla variabilidade da glicemia.

---

h Simsek DG, Avcan Z, Ozen S ET al. Diabetes care, glycemic control, complications and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013; 5(1):20-6.

i Kapellen TM, Wolf J, Rosenbauer J ET al. Changes in the use of analogue insulins in 37 206 children and adolescents with type 1 diabetes in 275 German and Austrian centers during the last twelve years. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009; 117(7):329-35.

j Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical Trial. Diabet Med. 2013; 30(2):216-25.



- ✓ No SUS estão disponíveis as insulinas NPH e regular. A insulina detemir é um análogo da insulina NPH (ação lenta) e as insulinas glulisina e asparte são análogos de ação rápida.
- ✓ Nenhum dos medicamentos solicitados tem indicação de bula para uso em crianças menores de 6 anos. Isso significa que, segundo os fabricantes, **não foram estabelecidos critérios de segurança para o uso nessa faixa etária.**
- ✓ Até o momento, em estudos clínicos de boa qualidade metodológica (revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados) a insulina detemir não mostrou ser superior à insulina NPH no controle glicêmico a não ser por um leve benefício clínico em diminuir eventos de hipoglicemia noturna, apenas em indivíduos com diabéticos tipo 1. **Esses resultados, observados em ensaios clínicos controlados, parecem não se manter quando são avaliados resultados com o uso dos análogos fora do ambiente de estudo, ou seja, na vida real.**
- ✓ A incorporação dos análogos de insulina pelo SUS foi avaliada em consulta pública pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que não recomendou sua incorporação. A consulta terminou em 25/03/2014, mas a deliberação final ainda não foi publicada.
- ✓ A Secretaria de Saúde de Minas Gerais incorporou os análogos de insulina como medicamentos de alto custo/excepcionais, dispensados após análise da solicitação. O Anexo I apresenta o formulário a ser preenchido e encaminhado para a SES MG para liberação dos medicamentos. Estão previstos tanto a insulina detemir quanto a insulina ultrarrápida.

### **6.1. RECOMENDAÇÃO**

Apesar da liberação pela Secretaria Estadual de Saúde, devido à incerteza sobre efeitos clínicos e principalmente sobre a segurança dos análogos de insulina em crianças abaixo de seis anos de idade, não recomendamos seu uso.

# 7. ANEXO 1 – FORMULÁRIO PARA REQUISIÇÃO DE ANÁLOGOS DE INSULINA.



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

## RELATÓRIO PARA INCWSÃO/RENOVAÇÃO DE FORNECIMENTO DE ANÁLOGO DE LONGA DURAÇÃO

<p><b>O</b> INCws.io <span style="float: right;">NOVAÇÃO/</span></p>	
<p>G.P.S.: _____</p>	
<p><b>1</b> «entificação do heimtr:</p> <p>Home _____ (-) de KasclnJconto: _____ * _____ * _____ Sem: _____ )M _____</p> <p>CtO 10: _____</p> <p>O:m. ele d'Qgn6suc« <u>  </u> J / _____ Tempo de di nô:m:o:t _____ Id:ide dodl:Ignósoco t lmu&lt;oI _____</p>	
<p><b>2 Méco:</b></p> <p><b>2.1 Indusloe cr:</b></p> <p>T o1CU.ã() nal() ir:enAWO /Con'QS.Cmdearboiclr.Itos: ( ):wn ( )n.io</p> <p>tnsum:as t.entax JNPH t Jira 1 J Ir/ doses: _____ u di:!</p> <p>tnsum:as Itipdas/t.ltrwripíd:ls: t Irqul;vr Igkllisln.a, kp"ouo J SG:rte/doses: _____ u d. a</p> <p>IndiCic:lodo mc diamemodo <b>O10</b>:</p> <p>_____, ____o: ild;ldcs,ftb _____ Il1eçkC Ilvcr ( ) isde l.C:l</p> <p><b>2.2 Indvslo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wgro:ImCIX ( ) tiM J ( ) CMt \$c.tE:J:Zt:COOa:!.J:ro-"ACCA</li> <li>CO des: ( )s.n _____ H.iored.ntane:rte(ODtQ(c _____ :ar)</li> <li>_____ .ao CM(OD 10/otar):; _____</li> <li>Intem: ( )kn _____ t )Mo</li> <li>taoDM (QO 10/cur): _____ N5ote:booNda(OOIQfcira, _____</li> <li>Outns .dotm.açi5cssobre a doença (snais c SlmomM. ouode „,„0-! 1 s e -.-fum;ç&amp;s td:tcloNCbs.ã</li> <li>doenp.Se ls.;;.oe:ur budos. delr:em.açSo }</li> </ul>	
<p><b>3</b> U!!!te:</p> <p>Glicunia em te .ndoAda em bboraóno": _____ &lt;q/dJ. O:tu _____/</p> <p>Glicunia em Je .n doAda em bboraóno": _____ &lt;q/dJ. O:tu _____/</p> <p>hcmOiiobo na pcoos;l.ada:_____ "_____ J _____</p> <p>hcmOiiobo na pcoos;l.ada:_____ "_____ J _____</p> <p><b>Au t fl,t,tW</b> OoQ _____/</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anhlnsdna :_____ Uiml</li> <li>U/ml</li> <li>Anb: _____ U/ml</li> </ul> <p>deocC 'fml Oa:ta _____ J</p>	
<p><b>2.3 Re: noYagio:</b></p> <p>Juu -,a p;ara m..anuter!Çio de dede insullnM del« gad!JDÇio C dcufl.adamente ClS beneficiados do uso do Wlogode</p> <p>cbr o- osatériosotks odo oftop.tOtoeolol.</p> <p>_____ -dc:.,CO'COOTq-. oc-....lc- liDe _____ -doc...r-</p> <p>Gliiomliem !XndoAda em bbou:tóoo": _____ &lt;q/dl. OQQ _____/</p> <p>(b_ada:; _____ -_____ J _____</p>	
<p><b>2.4 JWtitaliva o:r.!!Stede dose</b></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>fuerv: b medio de eons. uluos do p;ao: wru: em mc: so: s:</p> <p>Oç: S: _____ res: dt l rdo: 5 lmpressos onsnats dol: bonitóno _____ rcer'Yllomf.tWnOde J a .i. meses entTC es: es e Cl5 .i. tn. OSrtQ!mo :s</p>	
<p>Assumo ntegra! responsabili dade pela veracidade das l nformações prestadas.</p> <p>_____ J _____/</p> <p>ar: earmbo elo mécco O...</p>	

Disponível em [http://saude.mg.gov.br/index.php?option=com\\_gmg&controller=document&id=11043-diebetes-mellitus-inclusao-de-analogo-de-insulina](http://saude.mg.gov.br/index.php?option=com_gmg&controller=document&id=11043-diebetes-mellitus-inclusao-de-analogo-de-insulina)