

# Nota Técnica 24040

Data de criação: 17/12/2020 09:13:55

Data de conclusão: 17/12/2020 09:19:54

## Paciente

---

**Idade:**

68 anos

**Sexo:**

Feminino

**Cidade:**

Caxias do Sul/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

3ª Vara Federal de Caxias do Sul

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Diabetes mellitus não especificado.

**CID:**

E14 - Diabetes mellitus não especificado

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Laudo Médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

INSULINA LISPRO

**Via de administração:**

SUBCUTÂNEA

**Posologia:**

Insulina lispro 25% + insulina lispro protamina 75% (insulina Humalog Mix 25) de uso contínuo. Aplicar 30 UI 30 min antes do café, 8 UI antes do almoço e 30 UI 30 min antes da janta.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

INSULINA LISPRO

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Há insulina Regular e NPH disponíveis pelo SUS.

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA, entretanto, existem biossimilares disponíveis.

O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

INSULINA LISPRO

**Laboratório:**

ELI LILLY DO BRASIL LTDA

**Marca Comercial:**

Humalog® Mix

**Apresentação:**

INSULINA LISPRO HUMALOG MIX 100 UI/ML SUS INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST

APLIC PLAS

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

35,04

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

INSULINA LISPRO

**Dose Diária Recomendada:**

VER POSOLOGIA\*

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

### **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:**

INSULINA LISPRO

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

A insulina Lispro é um fármaco análogo de insulina [\(9\)](#). Ou seja, é um medicamento resultante de mudanças estruturais na molécula da insulina humana, realizadas com a finalidade de estender, diminuir ou regularizar seu tempo de ação. No caso da insulina Lispro, tem-se início da ação ultra-rápido, enquanto que, no caso de insulina Lispro Protamina, obteve-se longa duração. Ademais, no mercado brasileiro, estão disponíveis quatro formas de apresentação da insulina: 1) insulinas humanas isoladas, 2) insulinas humanas em pré-mistura, 3) análogos de insulina humana isolados, e 4) análogos bifásicos ou pré-mistura de insulina humana. A parte autora pleiteia uma pré-mistura de análogo de insulina humana de curta e de longa duração.

Tendo em vista a disponibilidade no SUS de insulina Regular, cuja ação dá-se após 30 a 45 minutos da aplicação e dura entre 2 e 4h, e de insulina NPH, com início de ação em 2h e duração de até 12h, a insulina Lispro, de ação imediata, e a insulina Lispro Protamina, de ação intermediária, deveriam mostrar-se mais eficaz, efetiva ou segura para justificar seu elevado custo [\(10\)](#). Buscou-se, então, estudos comparativos entre insulina Regular e insulina Lispro, bem como entre insulina NPH e insulina Lispro Protamina.

Há pouca vantagem, no que tange controle glicêmico, do uso de análogos de insulina de curta ação (entre eles, a insulina Lispro) em comparação com as insulinas regulares no manejo de

DM2 (11). Nessa linha, meta-análise do grupo Cochrane avaliou ensaios clínicos randomizados investigando análogos de insulina de ação rápida com insulina regular em doses em bolus antes das refeições (12). Foram incluídos 10 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 2.751 pacientes com diagnóstico de DM2 com tratamentos prévios, comorbidades e curso da doença diversos. Depois de, em média, 41 semanas de seguimento nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada no número de episódios de hipoglicemia (0,08 eventos por participante por mês, IC95% 0,00-0,16; P=0,05) ou no número de óbitos (0,2% vs. 0,5%; Peto OR=1,66, IC95% 0,41-6,64; P=0,48). Em concordância com os demais achados, a variação da glicemia dos participantes foi equivalente entre grupos (-0,03% de HbA1c, IC95% -0,16-0,09; P=0,60). Dois estudos avaliaram qualidade de vida e satisfação do usuário, exibindo resultados considerados inconsistentes. Por fim, não foram encontrados estudos de longo prazo nem análise de custo-efetividade.

Acerca da comparação entre análogos de insulina de longa duração e insulina NPH, disponibilizada pelo SUS, encontrou-se meta-análise, do grupo Cochrane, na qual foram avaliados ensaios clínicos randomizados comparando a insulina glargina ou detemir (uma aplicação diária) com a insulina NPH (aplicação uma ou duas vezes ao dia) (13). Foram incluídos oito estudos, totalizando 2.293 participantes. Depois de 24 a 52 semanas de seguimento, verificou-se melhora no controle de glicemia, por meio da dosagem de hemoglobina glicada, em todos os tipos de insulina basal sem diferenças estatisticamente significativas entre elas. Constatou-se que menor número de pessoas apresentaram episódios hipoglicêmicos sintomáticos com o tratamento com qualquer um dos dois análogos investigados (para insulina Glargina Peto-OR=0,84, IC95% 0,75-0,95, P=0,005; e para insulina Detemir Peto-OR=0,56, IC95% 0,42-0,74, P=0,18). Não houve, contudo, impacto em episódios de hipoglicemia graves (para insulina Glargina Peto-OR=0,00%, IC95% -0,1-0,1, P=0,93; e para insulina Detemir Peto-OR=0,50%, IC95% 0,18-0,38, P=0,18). Nessa linha, estudo observacional retrospectivo, incluindo dados de mais de 25.000 pacientes, não encontrou benefício em utilização dos análogos de insulina de longa duração em comparação com NPH na redução de idas à emergência ou de internações hospitalares por hipoglicemia (11,9 versus 8,8 eventos por 1000 pessoas-anos, respectivamente) (14). O controle glicêmico mostrou-se melhor no grupo em uso de NPH (alcançou HbA1c 8,2 versus 7,9 por cento com NPH, sugerindo que eles não foram tratados com doses menos agressivas). Embora os estudos descritos investigando fármacos análogos de insulina de longa duração não tenham incluído a insulina Lispro Protamina, sabe-se que suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas são bastante semelhantes às de outros análogos de insulina de longa duração, glargina e detemir, permitindo a generalização dos resultados (15).

Com relação especificamente à formulação pré-mistura, a disponibilidade de evidências é escassa. Ensaio clínico, aberto e randomizado comparou o Humalog® Mix 25 (combinação de insulina Lispro com insulina Lispro Protamina na razão 25:75) à insulina humana em associação de insulina regular e insulina NPH na razão 30:70 (16). No período de seis semanas, oitenta e nove participantes, com diagnóstico de DM2, foram randomizados para receber insulina administrada duas vezes ao dia, antes das refeições da manhã e da noite. O tratamento com Humalog® Mix 25 resultou em melhor controle glicêmico após as refeições da manhã e da noite, em comparação com o tratamento com insulina humana. Apesar de significância estatística, não está claro o impacto clínico da diferença encontrada dado que ambas as associações mostraram-se equivalentes no controle glicêmico geral e na incidência de episódios de hipoglicemia. Outros estudos, também de baixa qualidade metodológica, também exibiram resultados inconclusivos (17,18).

### **Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Desfavorável

---

**Conclusão**

**Conclusão Justificada:**

Não favorável

**Conclusão:**

Não há evidências de benefício sobre complicações crônicas do DM2 com o uso da pré-mistura Humalog® Mix 25 em comparação com outros fármacos disponíveis pelo SUS. Pelo contrário, existem estudos demonstrando equivalência entre tratamentos. Em acréscimo, o impacto orçamentário da prescrição, mesmo em decisão isolada, é considerável, podendo interferir no investimento em medidas de saúde pública, cujo impacto na saúde do paciente com DM2 mostrou-se superior ao tratamento medicamentoso.

**Há evidências científicas?**

Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?**

Não

**Referências bibliográficas:**

1. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial:- condutas de atenção primária baseadas em evidências. Artmed Editora; 2014.
2. Ministério da Saúde. [Vigitel: o que é, como funciona, quando utilizar e resultados. \[Internet\]. 2019. Disponível em: https://saude.gov.br/saude-de-a-z/vigitel](https://saude.gov.br/saude-de-a-z/vigitel)
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Supplement 1):S61–70.
4. Sanghani NB, Parchwani DN, Palandurkar KM, Shah AM, Dhanani JV. Impact of lifestyle modification on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(6):1030.
5. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1994;17(1):30–6.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes-2019-2020. 2019; Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>
7. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S98.
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2 [Internet]. 2020. Disponível em: [https://www.sb n.org.br/fileadmin/user\\_upload/Relatorio\\_PCDT\\_Diabetes\\_Melito\\_Tipo\\_2\\_CP\\_33\\_2020.pdf](https://www.sb n.org.br/fileadmin/user_upload/Relatorio_PCDT_Diabetes_Melito_Tipo_2_CP_33_2020.pdf)
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II [Internet]. 2019. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_InsulinasAnalogas\\_AcaoProlongada\\_DM2.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_InsulinasAnalogas_AcaoProlongada_DM2.pdf)

10. [Deborah J Wexler. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. 2020;](#)
11. [Lipska KJ. Insulin analogues for type 2 diabetes. JAMA. 2019;321\(4\):350–1.](#)
12. [Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2018;\(12\).](#)
13. [Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin \(human isophane insulin\) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007;\(2\).](#)
14. [Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. Jama. 2018;320\(1\):53–62.](#)
15. [Giugliano D, Esposito K. Efficacy and safety of insulin lispro protamine suspension as basal supplementation in patients with type 2 diabetes. Ther Adv Endocrinol Metab. 2012;3\(3\):99–108.](#)
16. [Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 Study Group. Diabetes Care. 1999;22\(8\):1258–61.](#)
17. [Herz M, Arora V, Campaigne B, Scholtz H, Potgieter M, Mollentze W. Humalog Mix25 improves 24-hour plasma glucose profiles compared with the human insulin mixture 30/70 in patients with type 2 diabetes mellitus. S Afr Med J. 2003;93\(3\):219–23.](#)
18. [Malone JK, Woodworth JR, Arora V, Yang H, Campaigne BN, Hallé J-P, et al. Improved postprandial glycemic control with Humalog® Mix75/25TM after a standard test meal in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2000;22\(2\):222–30.](#)

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

A parte autora apresenta laudos médicos (datados de dezembro de 2016 e renovado em 2020) que informam que a mesma é portadora de diabetes melito do tipo 2 (DM2). Tem relato que necessidade de múltiplas doses de dois tipos de insulina para melhor controle glicêmico, com hipoglicemias frequentes com uso de insulina NPH e Regular. Segundo o laudo médico apresentou melhora do controle glicêmico e diminuição das hipoglicemias com o uso da insulina lispro pré-mistura. Além disso, segundo as receitas médicas anexadas ao processo a paciente vem em uso para o tratamento do DM2 os seguintes fármacos: metformina e dapagliflozina. Para neuropatia periférica (complicação crônica do DM2) vem em uso de ácido tióctico e benfotiamina. Tem como comorbidade hipertensão arterial sistêmica em tratamento com losartana, hidroclorotiazida, atenolol.

O DM2 é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associado à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito através de aferição de glicemia de jejum ( $\geq 126$  mg/dL), hemoglobina glicada ( $\geq 6,5\%$ ), teste de tolerância oral à glicose ( $\geq 200$  mg/dL) ou de dosagem de glicose plasmática aleatória ( $\geq 200$  mg/dL) associada a sintomas específicos (1). Segundo dados coletados em

2019, pelo VIGITEL, estima-se que o Brasil tenha 7,5% da sua população adulta diagnosticada com esta doença (2). As complicações deste estado hiperglicêmico envolvem danos micro (neuropatia, nefropatia, retinopatia) e macrovasculares (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica), podendo levar à perda visual, doença renal crônica e amputações (1). O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia com finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas. A monitorização do tratamento é realizada pela dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), que guarda correlação com a média de glicemia dos últimos 3 meses. De forma geral, a meta do tratamento é atingir níveis de HbA1c próximos de 7%, podendo esse alvo variar conforme idade, risco de hipoglicemia e complicações crônicas já estabelecidas (3).

O tratamento do DM2 envolve abordagem multidisciplinar pela necessidade de instituição de terapia medicamentosa, de acompanhamento nutricional e realização de práticas de atividade física. A prática regular de atividade física e a rotina de uma dieta bem equilibrada são capazes de gerar impacto nos níveis glicêmicos de forma muito similar à algumas terapêuticas farmacológicas isoladamente, sendo cruciais no tratamento (4,5). Sobre o manejo medicamentoso, existem diversas classes de fármacos disponíveis para o manejo do DM2. A metformina é sempre a droga preferencial para manejo inicial e deve ser sempre mantida, a não ser que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Outros antidiabéticos podem ser associados ao esquema de tratamento se necessário, sempre levando em consideração se existem complicações do DM2 já estabelecidas ou alto risco de desenvolvimento destas complicações, se existe risco de hipoglicemia, se existe necessidade de produzir impacto neutro no peso corporal e se o custo é compatível com a manutenção do tratamento. O uso de insulina deve ser considerado quando existirem sintomas catabólicos, níveis elevados de HbA1c (>10%) ou em associação com as medidas terapêuticas descritas acima (6,7).