ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130
E-mail: nat@saude.sc.gov.br

NOTA TÉCNICA n° 329/2018

Tecnologia: Insulina Detemir (Levemir® FlexPen®), Insulina Asparte (NovoRapid® FlexPen®)
Autor: R.O.da R.L.
Processo n°: 0303978-28.2018.8.24.0036
Comarca/Subseção Judiciária: Jaraguá do Sul
Réu (s): Estado de Santa Catarina e Município de Jaraguá do Sul
Processo recebido em: 26/06/2018
Nota técnica emitida em: 26/06/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de mulher, 21 anos, que segundo declaração de médica endocrinologista (fls. 37 e 38) é "*portadora de Diabetes Mellitus tipo 1, desde os 03 anos de idade*". Faz uso desde os 12 anos de insulinas análogas detemir e asparte. Atualmente o esquema terapêutico compreende 60 UI ao dia – 06 canetas ao mês de insulina detemir; e 45 UI ao dia – 05 canetas ao mês, de insulina asparte, para o controle da doença. Além disso, em formulário para requerimento de medicamento é descrito que a autora utilizou, no início da sua doença por cerca de 02 a 03 anos, as insulinas disponíveis no SUS, NPH e regular (fls. 24 e 25). Com base nos resultados dos últimos exames laboratoriais, datados de 08/03/2018, a autora apresenta glicemia de 184 mg/dL e hemoglobina glicada de 9,1% (fls. 26). **Cabe salientar, que o Nat-Jus/SC considerou para a elaboração desta Nota técnica, a descrição da patologia da autora, qual seja DM1, e não a Classificação Internacional de Doenças (CID) descrito pela médica assistente (fls. 24), que corresponde a diabetes *mellitus* não insulino-dependente (CID10 E11).**

É importante ressaltar que esta Nota Técnica foi elaborada com base no caso concreto da autora, considerando suas comorbidades, tratamentos prévios e medicamentos pleiteados. A utilização desta Nota Técnica para casos semelhantes deve ser avaliada.

PERGUNTA DA PESQUISA (PICO) E FONTE DA LITERATURA

P: Diabetes *mellitus* tipo 1

I: Insulina detemir (ação prolongada) e insulina asparte (ação rápida)

C: Insulinas NPH e regular

O: melhora do controle glicêmico e redução de hipoglicemias

A busca eletrônica foi sistematizada e realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, na data de 21 de junho de 2018. Além da referida base de dados, *Uptodate*, *Dynamed* e Diretrizes foram analisadas, além da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC).

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

Diabetes *Mellitus* Tipo 1

Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença de evolução crônica, caracterizada por distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, a qual resulta de defeitos na ação e/ou na secreção de insulina pelo pâncreas[1]. O DM tipo 1 (DM1) é insulino-dependente, pois caracteriza-se pela destruição parcial ou total das células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas, mediada por autoimunidade, na maioria dos casos, o que resulta na incapacidade progressiva deste em produzir insulina[1]. O pico de incidência do DM1 ocorre em crianças e adolescentes, entre 10 e 14 anos, mas pode ocorrer também, menos comumente, em adultos de qualquer idade[2]. Quando a doença não é tratada e controlada, as comorbidades se agravam devido aos efeitos prejudiciais da hiperglicemia. No tratamento do DM1, o uso de insulina é imprescindível, o qual possibilita manter controle glicêmico adequado, diminuir as internações por complicações agudas (hipoglicemia e cetoacidose), e minimizar a progressão para as complicações crônicas (micro e macrovasculares) e mortalidade relacionada[3].

TECNOLOGIAS SOLICITADAS

DCB: insulina detemir	**Forma farmacêutica:** solução injetável
Classe terapêutica: antidiabético	**Concentração:** 100 U/mL
Tempo de tratamento: uso contínuo	**Posologia:** aplicar 60 UI ao dia
Indicação em bula: é indicado para o tratamento de diabetes *mellitus* em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano.	
Registros: (X) ANVISA[5] (X) FDA[6] (X) EMA[7] (X) CANADÁ[8] (X) REINO UNIDO[9] (X) AUSTRÁLIA[10]	

Avaliação pela CONITEC: ( ) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL (X) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL[11]
Cuidados no armazenamento: ( ) Não (X) Sim, qual? Conservar em temperatura entre 2 a 8 ºC. Não congelar. Proteger da luz. Após aberto, deve ser mantido em temperatura ambiente, inferior a 30 °C ou sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C, longe do calor direto e tampado para proteger da luz, por no máximo 6 semanas (42 dias).
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?

Fonte: Bula profissional do medicamento[4] e receituário médico anexado aos autos (fls. 37).

Em 2014, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) emitiu um relatório de **recomendação desfavorável** à incorporação das insulinas análogas de ação prolongada (detemir e glargina), no âmbito do SUS, sob a justificativa de que as evidências científicas disponíveis não comprovam a superioridade das insulinas análogas de ação prolongada em relação a insulina NPH[11].

DCB: insulina asparte	**Forma farmacêutica:** solução injetável
Classe terapêutica: antidiabético	**Concentração:** 100 UI/mL
Tempo de tratamento: uso contínuo	**Posologia:** aplicar 45 UI ao dia
Indicação em bula: tratamento de diabetes mellitus.	
Registros: (X) ANVISA[13] (X) FDA[14] (X) EMA[15] (X) CANADÁ[16] (X) REINO UNIDO[17] (X) AUSTRÁLIA[18]	
Avaliação pela CONITEC: ( ) NÃO AVALIADO (X) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL[19] ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL	
Cuidados no armazenamento: ( ) Não (X) Sim, qual? Conservar em temperatura entre 2 a 8 ºC. Não congelar. Proteger da luz. Após aberto, válido por 4 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C.	
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?	
Histórico de solicitações do (a) paciente	
Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não (X)** **Sim ( )** Se sim, qual:
Possui investida judicial?	**Não (X)** **Sim ( )** Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.
Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento[12] e receituário médico anexado aos autos (fls.37).

Em 2017, o Ministério da Saúde (MS) por intermédio da Portaria nº 10, de 21 de fevereiro[19], tornou pública a decisão de incorporação das insulinas análogas de ação rápida para DM1, mediante negociação de preço e conforme protocolo estabelecido, no âmbito do SUS. Em março de 2018, por meio da Portaria Conjunta nº 8, de 15 de março de 2018[22], foi aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Diabetes *Mellitus* Tipo 1 (patologia que acomete a autora), contudo, não foi especificada qual das três insulinas de ação rápida será disponibilizada pelo MS, (lispro, asparte ou glulisina). Assim, o MS possui o

prazo de 180 dias para a disponibilização dessas insulinas. **Entretanto, até o momento da elaboração desta Nota Técnica, as insulinas de ação rápida ainda não estavam disponíveis para a população.**

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Conforme as atuais **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) 2017-2018**, o uso de insulina é imprescindível no tratamento de pacientes com DM1 e deve ser instituído assim que o diagnóstico for realizado. Na prática, a reposição insulínica é feita com uma insulina basal (cuja função é evitar a lipólise e a liberação hepática de glicose no período interalimentar), como por exemplo a insulina detemir (pleiteada) ou a NPH (disponível no SUS), e uma insulina durante as refeições (*bolus* de refeição), como por exemplo a insulina asparte (pleiteada) ou a insulina regular (disponível no SUS). Além disso, outras doses de insulina podem ser necessárias para corrigir hiperglicemias pré-prandiais ou de período interalimentar (*bolus* de correção). Recomenda-se que a dose de insulina basal diária varie de 40 a 60% da total, a fim de tentar mimetizar a secreção endógena de insulina, e que o restante da dose diária seja em forma de *bolus* de correção e de refeição (insulinas de ação rápida). Diversos estudos têm favorecido as insulinas de ação rápida (asparte) em relação à insulina regular, mostrando nível de evidência 1, com grau de recomendação A. Já os análogos de insulina de ação prolongada (entre eles a insulina detemir) demonstraram ser eficazes no controle glicêmico, com risco global de hipoglicemia comparável, mas com menos eventos de hipoglicemia diurna ou noturna em relação a insulina detemir (pleiteada). **Neste contexto, ainda existe uma lacuna entre a evidência clínica e a prática diária, visto que, na maioria dos casos, a meta terapêutica é difícil de ser alcançada e mantida durante os anos de evolução da doença (caso da autora), visto as inúmeras barreiras que o diabetes impõe, como a ocorrência de eventos hipoglicêmicos, a complexidade e o dia a dia do tratamento e, particularmente, a necessidade de monitoramento e de ajustes frequentes das doses de insulina**[20].

Em 2016, Fullerton e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise com **objetivo de avaliar os efeitos do uso de insulina humana regular (ação intermediária – fornecida pelo SUS) *versus* insulinas análogas de ação rápida (lispro e asparte) em pacientes com DM1.** Foram incluídos nesta meta-análise nove estudos que avaliaram 2.693 participantes, com idade superior a 18 anos. A duração do acompanhamento foi de 24 a 52 semanas, com uma média de 37 semanas. Estudos envolvendo gestantes não foram considerados. Foram avaliados os parâmetros:

mortalidade, complicações microvasculares e macrovasculares, episódios de hipoglicemia severa, hemoglobina glicada (HbA1c), efeitos adversos (episódios de hipoglicemia, hipoglicemia noturna severa e ganho de peso) e qualidade de vida. Como resultados, os autores afirmaram que **as insulinas análogas de ação rápida (incluindo a insulina asparte) foram ligeiramente melhores que a insulina humana regular em relação ao controle glicêmico a longo prazo (HbA1c)**, porém, mostraram episódios similares de hipoglicemia, especialmente hipoglicemia noturna grave. Os autores não encontraram informações sobre complicações tardias do DM1, nenhuma evidência clara de efeito na qualidade de vida e afirmam que os estudos foram muito curtos para investigar a mortalidade de forma confiável. **Dessa forma, os autores concluíram que tal análise sugeriu apenas um ligeiro benefício no uso de insulinas de ação rápida no controle da glicemia em pacientes com DM1**[21].

Dawoud e colaboradores (2017) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise **com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança dos regimes basais de insulina em adultos com DM1.** Nesta revisão foram avaliados regimes de insulina NPH (ação intermediária – fornecida pelo SUS) *versus* insulinas de ação longa (insulina **detemir**, glargina e degludeca). Foram incluídos 28 ensaios clínicos, totalizando 1.109 participantes com idade superior a 18 anos. O estudo avaliou os parâmetros: concentrações de HbA1c e hipoglicemia severa. Como resultados, os autores verificaram que em **relação a medida HbA1c, o tratamento com insulina NPH foi significativamente menos eficaz quando comparado as insulinas de ação longa**. **Entre as insulinas de ação longa, os resultados mostraram provável superioridade da insulina detemir em relação ao controle glicêmico, com regime de administração duas vezes ao dia.** Com relação a hipoglicemia severa, a meta-análise não mostrou diferença significativa entre os regimes estudados. **Os autores concluíram que, de modo geral, a insulina detemir mostrou-se mais eficaz para redução da HbA1c quando comparada as outras insulinas de ação longa e a insulina NPH, porém, em relação a hipoglicemia severa, não ficou claro para os autores qual regime de tratamento foi mais eficaz**[22].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o diagnóstico da autora, desde os três anos de idade, qual seja: diabetes *mellitus* tipo 1; considerando que a mesma já utilizou as insulinas disponíveis no SUS, NPH e Regular, porém não sem justificativa acerca dos motivos da substituição; considerando que a autora, desde os 12 anos de idade, encontra-se em uso do tratamento

pleiteado (insulina detemir e asparte); considerando o relatório da CONITEC (2014) com recomendação desfavorável à incorporação das insulinas análogas de ação prolongada (incluindo a detemir) no âmbito do SUS; considerando o relatório da CONITEC (2017) com recomendação favorável a incorporação das insulinas análogas de ação rápida no SUS, porém ainda sem disponibilização das mesmas a população; considerando a SBD (2017-2018) no qual recomenda a utilização da associação de insulina basal de ação intermediária ou prolongada com insulina de ação rápida em bolus pós-refeições ou em correção; e considerando os estudos de saúde baseada em evidências, os mesmos relataram que as insulinas análogas de ação rápida (incluindo a insulina asparte) e a de ação prolongada (detemir) foram melhores que a insulina humana regular e NPH no controle glicêmico (melhora da HbA1c). Entretanto, em relação aos eventos hipoglicemicos, não foi observado superioridade entre as insulinas pleiteadas *versus* as disponíveis no SUS. Sendo assim, o esquema terapêutico já em uso pela autora (detemir e asparte), constitui uma opção benéfica para seu caso concreto. No entanto, considerando os resultados glicêmicos recentes da autora, cabe ressaltar que medidas não farmacológicas, como dieta e exercícios, são fundamentais para o sucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Classificação etiológica do diabetes mellitus. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/002-Diretrizes-SBD-Classificacao-pg5.pdf. Acesso em: 21/06/2018.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S11-S24. Disponível em: http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1/S11. Acesso em: 21/06/2018.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. Epidemiologia e Prevenção do diabetes mellitus. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/001-Diretrizes-SBD-Epidemiologia-pg1.pdf. Acesso em: 21/06/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Profissional - Levemir®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4431672018&pIdAnexo=10567585. Acesso em: 21/062018.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Levemir®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351051219200450/?nomeProduto=levemir. Acesso em: 21/06/2018.
6. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021878lbl.pdf. Acesso em: 21/06/2018.
7. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000528/WC500036661.pdf. Acesso em: 21/06/2018.
8. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042063.PDF. Acesso em: 21/06/2018.
9. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/7889/smpc. Acesso em: 21/06/2018.
10. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2011-PI-03293-3&d=20180621161146224 83. Acesso em: 21/06/2018.
11.Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Insulinas-tipoI-FINAL.pdf. Acesso em: 21/06/2018.
12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Profissional - Novorapid®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4371452018&pIdAnexo=10565993. Acesso em: 21/062018.
13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Novorapid®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510102980062/?nomeProduto=novorapid . Acesso em: 02/03/2018.
14. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm401612.pdf. Acesso em:

21/06/2018.
15. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000258/human_med_000935.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acesso em: 21/06/2018.
16. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044640.PDF. Acesso em: 21/06/2018.
17. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/7919/smpc. Acesso em: 21/06/2018.
18. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=133443. Acesso em: 21/06/2018.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 10, de 21 de fevereiro de 2017. Torna pública a decisão de incorporar insulina análoga de ação rápida para o tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Insulinas_DiabetesTipo1_final.pdf. Acesso em: 21/06/2018.
20. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes 2017-2018. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf. Acesso em: 25/06/2018.
21. Fullerton et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 6. Art. no: CD012161, 2016.
22. Dawoud, et. al. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Value in Health 20(10):1279-1287, 2017.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - *NAT-Jus/SC*
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio TJ/SES/SC nº 174/2015