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° 675/2018

Tecnologia: Insulina degludeca e insulina asparte
Autor:
Processo n°:
Comarca/Subseção Judiciária:
Réu (s): Estado de Santa Catarina e União
Processo recebido em: 24/10/2018
Nota técnica emitida em: 25/10/2018

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

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO CONCRETO

Trata-se de paciente do sexo masculino, 40 anos, que segundo a médica que o assiste, em formulário para requerimento de medicamento do COMESC (Evento 1, FORM16, Página 1-4), datado de 24/08/2018, é portador de Diabetes *mellitus* insulino-dependente – CID10 E10, e que o mesmo "*fez uso de insulina NPH e regular por ± 10 anos, sem sucesso terapêutico, sem controle metabólico e com muitas hipoglicemias. Já fez também uso de insulina Lantus, porém continua com hipoglicemias frequentes e descontrole metabólico. Atualmente apresenta-se em uso de insulina Tresiva, com menos hipoglicemias e melhor controle metabólico*". Em prontuário anexo aos autos (Evento 1, PRONT19, Páginas 1-5), há relato de uso dos medicamentos "*insulina Lantus (22-0-0), Apidra conforme HGT, Galvus Met 50/100mg 2x/dia*", exames laboratoriais datados de 23/09/2017 com "*HbA1c 9,1*" e conduta médica "*suspendo Lantus, prescrevo Tresiba*". Em consulta datada de 10/11/2017, há relato de redução de "Tresiba p/ 20 unid – ainda c/ hipo em horários distintos". Há ainda relato de exames laboratoriais apresentando "*A1c 7,6*" (10/02/2018) e "*G 289, A1c 8,0*" (14/07/2018).

PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA

P - população/problema	Diabete mellitus tipo I

I - intervenção	Insulina degludeca e Insulina asparte
C - controle	Insulina NPH e Insulina regular
O - desfechos (*outcomes)*	Controle da glicemia

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

CID10 E10 – Diabetes Mellitus Insulino-Dependente

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, do pâncreas, mediada na maioria dos casos por autoimunidade, o que resulta na incapacidade progressiva deste em produzir insulina[1]. Quando a doença não é tratada e controlada, as comorbidades associadas 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[2].

HISTÓRICO DE SOLICITAÇÕES DO (A) AUTOR (A)

Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:
Possui investida judicial?	**Não ( )** **Sim (X)**	**Insulina glargina solostar 100 UI/mL (3 canetas descartáveis/mês)** e **agulhas para caneta (30 un/mês)** – Processo nº 5014194-16.2011.4.04.7200; **vildagliptina + cloridrato de metformina 50/1000 mg (56 cp/mês)** – Processo nº 5011401-65.2015.4.04.7200

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

DESCRIÇÃO E CONSIDERAÇÕES DA TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: insulina degludeca	**Forma farmacêutica:** solução injetável
Classe terapêutica: antidiabéticos	**Concentração:** 100 UI/mL
Tempo de tratamento: uso contínuo	**Posologia:** aplicar 26U SC às 8 horas
Indicação em bula: tratamento do diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano. Pode ser usado em combinação com antidiabéticos orais, assim como com	

outras insulinas de ação rápida ou ultrarrápida. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com antidiabéticos orais, ou receptores agonistas de GLP-1 e insulina bolus. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, sempre deve ser administrado em combinação com insulina rápida ou ultrarrápida[3].

Registros: (X) ANVISA[4] (X) FDA[5] (X) EMA[6]
(X) CANADÁ[7] (X) REINO UNIDO[8] (X) AUSTRÁLIA[9]

Uso *off-label*? ( ) SIM (X) NÃO

Cuidados no armazenamento: ( ) Não (X) Sim, qual? Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), distante do compartimento do congelador. Não congelar. 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 8 semanas (56 dias).

Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?

CUSTO ESTIMADO DO TRATAMENTO

PF	PMC* (ICMS 17%)	PMVG* (ICMS 17%)	Custo médio mensal (PMVG)	Custo médio anual (PMVG)
R$ 115,75	R$ 154,29	R$ 92,41	R$ 277,23	R$ 3.326,76

PF: Preço Fabricante. **PMC:** Preço Máximo ao Consumidor. **PMVG:** Preço Máximo de Venda ao Governo
***** Tabela CMED atualizada em 15/10/2018

Fonte: Bula profissional do medicamento[3] e receituários médicos anexados aos autos (Evento 1, RECEIT20, Páginas 1-2).

DCB: insulina asparte | **Forma farmacêutica:** solução injetável

Classe terapêutica: antidiabéticos | **Concentração:** 100 UI/mL

Tempo de tratamento: uso contínuo | **Posologia:** aplicar SC antes das refeições de acordo com a glicemia capilar conforme orientação.

ndicação em bula: tratamento de diabetes *mellitus*[10].

Registros: (X) ANVISA[11] (X) FDA[12] (X) EMA[13]
(X) CANADÁ[14] (X) REINO UNIDO[15] (X) AUSTRÁLIA[16]

Uso *off-label*? ( ) SIM (X) NÃO

Cuidados no armazenamento: ( ) Não (X) Sim, qual? Armazene em refrigerador (temperatura entre 2 °C e 8 °C). Mantenha distante do congelador. Não congele. 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?

CUSTO ESTIMADO DO TRATAMENTO

PF	PMC* (ICMS 17%)	PMVG* (ICMS 17%)	Custo médio mensal (PMVG)	Custo médio anual (PMVG)
R$ 32,95	R$ 45,55	R$ 26,31	R$ 26,31	R$ 315,72

PF: Preço Fabricante. **PMC:** Preço Máximo ao Consumidor. **PMVG:** Preço Máximo de Venda ao Governo
***** Tabela CMED atualizada em 15/10/2018

Fonte: Bula profissional do medicamento[3] e receituários médicos anexados aos autos (Evento 1, RECEIT20, Páginas 1-2).

DISPONIBILIDADE DA TECNOLOGIA NO SUS E/OU AVALIAÇÃO PELA CONITEC

Em relação à insulina degludeca, insulina análoga de longa ação, até o momento da emissão desta Nota Técnica, a CONITEC não avaliou a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Quanto à insulina asparte, insulina análoga de ação rápida, a CONITEC, por meio da Portaria MS/SCTIE nº 10, de 21 de fevereiro de 2017[17], tornou 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). A insulina análoga de ação rápida será disponibilizada pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), mediante cumprimento dos critérios de inclusão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Diabetes Mellitus tipo 1[18], sendo necessário o cadastramento dos pacientes nas Unidades de Assistência Farmacêutica (UAF) do CEAF. Em Nota Técnica 10/2018 DIAF/SUV/SES/SC[19], emitida pela Diretoria de Assistência Farmacêutica em 16 de outubro de 2018, "*as solicitações deverão estar em conformidade com o tipo de insulina ofertada pelo MS, sem possibilidade de escolha de marca e quando houver troca no tipo de insulina ofertada o paciente deverá apresentar novos documentos para realização do cadastro da solicitação (LME e receita).* ***A primeira aquisição do Ministério da Saúde foi da Insulina Análoga de Ação Rápida Asparte solução injetável 100UI/mL com sistema de aplicação de 3mL***". Os pacientes também terão direito às agulhas para aplicação da insulina, na quantidade de 100 unidades a cada três meses.

TRATAMENTOS DISPONIBILIZADOS NO SUS PARA A PATOLOGIA

O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo I:

- Insulina humana NPH
- Insulina humana Regular
- Insulina análoga de ação rápida

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em suas Diretrizes 2017-2018[20] destacam a insulinoterapia como terapia fundamental para o tratamento do diabetes *mellitus* insulino dependente. Porém essa deve ser **aliada à terapia nutricional com contagem de carboidratos, automonitorização e prática regular e planejada de atividade física**, a fim de complementar o tratamento, cujo objetivo principal é o bom controle metabólico, postergando-se **complicações crônicas advindas de mau controle – retinopatia e nefropatia –** e evitando-se hipoglicemias, principalmente as mais graves, noturnas e despercebidas. As metas glicêmicas para pacientes em uso de insulinoterapia são de 70 a 130 mg/dL para glicemia de jejum ou pré-prandial, < 180 mg/dL para glicemia pós-prandial e < 7,0% para hemoglobina glicada[20].

Ainda, segundo as Diretrizes da SBD[20], em relação ao esquema de insulina no tratamento do diabetes *mellitus* insulino dependente, diversos estudos têm favorecido as insulinas de ação ultrarrápida em relação à insulina regular, mostrando nível de evidência 1, com grau de recomendação A. Estudos com o análogo de insulina asparte, demonstraram melhor controle glicêmico em comparação com a insulina regular humana, sem aumento do risco de hipoglicemia e com maior flexibilidade na administração. Cabe salientar que, um aspecto que deve ser considerado ao utilizar a insulina regular é a demora, em torno de 30 minutos, de seu início de ação, sendo necessário proceder à sua aplicação pelo menos 30 minutos antes das refeições contribuindo assim para hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias no período entre as refeições. Em relação à insulina de ação prolongada, degludeca, estudos têm demonstrado benefícios principalmente naqueles casos que exigem doses maiores de insulina basal, com resultados semelhantes de controle glicêmico e redução de hipoglicemias. Como conclusões e recomendações da SBD, **o uso de análogos de ação rápida (dentre elas a asparte, disponível no SUS) demonstrou-se superior no controle metabólico e na diminuição dos episódios hipoglicêmicos em relação a insulina humana regular (disponível no SUS). Além disso, o uso de análogos de ação prolongada (degludeca) apresenta menor variabilidade glicêmica em comparação com a insulina NPH (disponível no SUS) grau de recomendação B**[20].

Em 2017, Dawoud e colaboradores[21] publicaram uma revisão sistemática com meta-análise de rede Bayesiana com o objetivo de **avaliar a eficácia e segurança de regimes de insulinização basal (incluindo insulina degludeca, pleiteada, e insulina humana NPH, disponível no SUS) em adultos com DM1, tendo em vista os desfechos de mudanças nos valores de hemoglobina glicada (HbA1c) e a taxa de hipoglicemia**

severa. Os critérios de inclusão foram estudos que comparassem pelo menos duas intervenções terapêuticas em população de adultos com DM1, incluindo insulina NPH (uma e/ou duas, quatro vezes ao dia), insulina detemir (uma ou duas vezes ao dia), insulina glargina (uma vez ao dia) e **insulina degludeca (uma vez ao dia)**. Foram incluídos 16 estudos de oito intervenções distintas. **Os resultados de meta-análise direta demonstraram que a insulina degludeca uma vez ao dia apresentou redução de hemoglobina glicada semelhante à insulina NPH uma ou duas vezes ao dia e duas vezes ao dia, e superior à insulina NPH uma vez ao dia e quatro vezes ao dia. Além disso, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ou clinicamente importantes na hipoglicemia grave entre os esquemas de insulina avaliados em ensaios clínicos comparativos**[21].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para o caso concreto do autor, portador de diabetes *mellitus* insulino-dependente, o estudo descrito e a Sociedade Brasileira de Diabetes sugerem benefícios no controle glicêmico e redução das hipoglicemias com os medicamentos pleiteados, quais sejam insulina degludeca e insulina asparte. **O Núcleo considera importante ressaltar que a insulina asparte está disponível no SUS por meio do CEAF, desta forma, cabe ao autor procurar a Unidade de Assistência Farmacêutica do seu município para realizar seu cadastro e solicitar a medicação mediante processo administrativo**.

O Núcleo destaca, ainda, **a importância do tratamento não farmacológico (dieta com contagem de carboidratos e exercícios físicos) para o adequado controle glicêmico**, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes e PCDT da Diabetes mellitus tipo I.

Também é importante salientar que, considerando que o autor apresenta outro processo judicial ativo o qual contempla a insulina glargina, e considerando que o médico assistente fez a troca desta insulina para a Tresiba (pleiteada neste processo), o Núcleo sugere que a Secretaria de Estado da Saúde seja informada sobre essa suspensão/troca de tratamento para que tome as medidas pertinentes no tocante ao fornecimento da insulina fornecida pelo outro processo.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Classificação e diagnóstico do diabetes *mellitus*. p. 19-26. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf. Acesso em: 24/10/2018.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Epidemiologia e impacto global do do diabetes *mellitus*. p.12-18. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf. Acesso em: 24/10/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico. Bula do profissional do medicamento Tresiba®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25913332016&pIdAnexo=4088748. Acesso em: 24/10/2018
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Cadastro do medicamento Tresiba®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351136532201241/?substancia=25564. Acesso em: 24/10/2018.
5. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/203314lbl.pdf. Acesso em: 24/10/2018.
6. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/tresiba. Acesso em: 24/10/2018.
7. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=3933&query=degludec. Acesso em: 24/10/2018.
8. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/2944/smpc. Acesso em: 24/10/2018.
9. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=280300. Acesso em: 24/10/2018.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico. Bula do profissional do medicamento Novorapid®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10642012018&pIdAnexo=10844309. Acesso em: 24/10/2018
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Cadastro do medicamento Novorapid®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510102980062/?substancia=5532. Acesso em: 24/10/2018.
12. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020986. Acesso em: 24/10/2018.
13. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/novorapid. Acesso em: 24/10/2018.
14. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=166&query=aspart. Acesso em: 24/10/2018.
15. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/7919/smpc. Acesso em: 24/10/2018.
16. 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: 24/10/2018.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria MS/SCTIE 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://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0010_21_02_2017.html. Acesso em: 18/10/2018.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabete Melito Tipo 1. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/PCDT_DM_2018.pdf. Acesso em: 18/10/2018.
19. Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Diretoria de Assistência Farmacêutica. Nota Técnica 10/2018 DIAF/SUV/SES/SC. Fluxo de Atendimento para solicitação de Insulina Análoga de Ação Rápida pelo CEAF para o tratamento de Diabete Melito Tipo I. Disponível em: http://www.saude.sc.gov.br/index.php/informacoes-gerais-documentos/vigilancia-em-saude/assistencia-farmaceutica/componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica-ceaf/informes-ceaf/informes-2018/14341-nota-tecnica-10-2018-diaf-suv-ses-sc/file. Acesso em: 18/10/2018.
20. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes 2017-2018. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf. Acesso em: 24/10/2018.
21. Dawoud D, O'Mahony R, Wonderling D, Cobb J, Higgins B, Amiel SA. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Value Health. 2018 Feb;21(2):176-

184. doi: 10.1016/j.jval.2017.04.024.