

Autos nº: XXXXX

Requerente: XXXX

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico, o requerente é portador de Diabetes mellitus insulino-dependente (CID10: E10 – Diabetes mellitus insulino-dependente). Solicita o medicamento Insulina Glargina (Lantus) para o seu tratamento.

Diabetes mellitus (DM) é uma doença endócrino-metabólica de etiologia heterogênea, caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos da secreção ou da ação da insulina. A doença pode cursar com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas, micro (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular). O DM do tipo 1 (DM 1) caracteriza-se pela destruição das células beta pancreáticas, determinando deficiência absoluta de insulina, o que torna essencial o uso de insulina como tratamento, para prevenir cetoacidose, coma, eventos micro e macrovasculares e morte. A destruição das células beta é geralmente causada por processo autoimune, o qual pode ser detectado pela presença de auto-anticorpos circulantes no sangue periférico (antidescarboxilase do ácido glutâmico ou anti-GAD, anti-ilhotas e anti-insulina). Em menor proporção, a causa é desconhecida (idiopático). A destruição das células beta geralmente é rapidamente progressiva. O pico de incidência do DM 1 ocorre em crianças e adolescentes, entre 10 e 14 anos, mas pode ocorrer também, menos comumente, em adultos de qualquer idade. Nos adultos, o DM 1 pode ter desenvolvimento lento e progressivo de acordo com a deficiência de insulina. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabetes Mellito Tipo 1, Portaria Conjunta nº 8, de 15/03/2018)**

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

O tratamento da pessoa com DM 1 possui cinco componentes principais: educação em diabetes, insulinoterapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática de exercício físico. É um tratamento complexo em sua prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente que precisa ser capacitado para tal. A educação dos pacientes e familiares para o autocuidado envolve processos de educação sobre: alimentação saudável, contagem de carboidratos, prática de exercícios físicos, identificação e tratamento da hipoglicemia, administração de insulina, insulinoterapia intensiva e AMG.

A insulinoterapia é obrigatória devido à deficiência absoluta de insulina endógena e medicamentos hipoglicemiantes orais não são recomendados no tratamento do DM 1. No Brasil, estudo de abrangência nacional com 1.698 pacientes com DM 1 mostrou que adesão muito baixa aos esquemas insulínicos propostos a estes pacientes ocorre em 48% dos casos. Além disso, pacientes com muito baixa adesão aos esquemas insulínicos tinham pior controle glicêmico. Indivíduos mais velhos, com maior aderência à dieta, e que tiveram menos episódios de hipoglicemias aderiam melhor aos esquemas de insulina.

A partir de 1993, o tratamento intensivo, através de esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina NPH humana e insulina regular humana ou bomba de infusão subcutânea de insulina (BISI) tornou-se o tratamento preconizado para pacientes com DM 1 pois, além do controle dos sintomas de hiperglicemia, este manejo mais intensivo mostrou-se capaz de reduzir o desenvolvimento e a progressão das complicações crônicas micro e macrovasculares da doença em

comparação com o tratamento convencional. No entanto, o tratamento intensivo determina maior risco de hipoglicemias, incluindo hipoglicemias graves (definidas como episódio de hipoglicemia onde há a necessidade da intervenção de uma terceira pessoa para resolução do quadro e recuperação do paciente). O risco de hipoglicemias graves pode ser três vezes maior quando em tratamento intensivo em comparação ao tratamento não intensivo, sendo um importante fator limitante à eficácia da terapia insulínica intensiva. O ganho de peso também é complicação decorrente do tratamento intensivo.

Todos os pacientes com DM 1 devem receber insulinoterapia em esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina e com monitorização frequente da glicemia capilar (no mínimo antes das refeições e quando suspeita de hipoglicemia). O esquema de insulinização deve incluir uma insulina de ação intermediária ou lenta (insulina NPH humana ou análogas de longa duração) e uma insulina de liberação rápida ou ultrarrápida (regular humana ou insulina análoga de ação rápida), com doses fracionadas em três a quatro aplicações diárias, as quais devem respeitar a faixa etária, peso do paciente, gasto energético diário incluindo atividade física e dieta, levando-se em consideração possível resistência à ação da insulina e a farmacocinética desses medicamentos.

INSULINA HUMANA DE DURAÇÃO INTERMEDIÁRIA (NPH): Insulinas de origens suína, bovina ou mista tiveram sua produção descontinuada na maioria dos países frente à produção em larga escala de insulina idêntica à humana por engenharia genética. Comparada às insulinas animais, a insulina humana tem início de ação mais rápido, maior pico e menor duração de efeito. Com objetivo de produzir insulinas de ação mais prolongada do que a da insulina regular, sua molécula foi manipulada, seja pela adição de substâncias ou pela modificação da sequência original de aminoácidos. Assim, as modificações deram origem a insulinas com perfil diferenciado. A insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) caracteriza-se pela adição de uma molécula de protamina, prolongando seu efeito. A comparação da insulina NPH com as insulinas análogas de longa duração no tratamento de pacientes com DM 1 já foi alvo de cinco metanálises. Não foram encontrados na literatura médica estudos de longo prazo ou que avaliassem desfechos ditos primordiais (mortalidade, eventos cardiovasculares) de insulinas análogas de longa duração comparativamente à insulina NPH, embora em estudo recente em pacientes com DM 2 e alto risco para doença cardiovascular, o uso da análoga degludeca foi não-inferior ao uso da análoga glargina em termos de segurança cardiovascular.

INSULINAS ANÁLOGAS DE LONGA DURAÇÃO: As insulinas análogas são compostos sintéticos, produzidos através da modificação da estrutura química da insulina humana a partir de engenharia genética pela técnica de DNA recombinante. Esta tecnologia permite a modificação da sequência de aminoácidos do modelo da insulina humana, resultando em diferentes propriedades farmacocinéticas das análogas. De acordo com o perfil farmacocinético, as insulinas e as análogas podem ser classificadas segundo sua duração de efeito. As insulinas análogas de longa duração possuem quatro representantes: glargina 100, glargina 300, detemir e degludeca. A glargina é formada por sequência de aminoácidos semelhante à insulina humana, diferindo apenas pela troca do aminoácido asparagina por glicina. A insulina análoga detemir é formada por uma sequência de aminoácidos semelhante à insulina humana, diferindo apenas pela retirada do aminoácido treonina e pelo acréscimo de uma cadeia de ácido graxo, ácido mirístico, ao aminoácido lisina. A análoga degludeca é formado pela modificação da insulina humana por acetilar DesB30 no grupo e-amino de LysB29 com ácido hexadecadioico via um ligante g-L-glutamato. As modificações nas sequências de aminoácidos proporcionam diferentes padrões de solubilidade aos fármacos e consequentemente perfis de absorção diferenciados. A glargina apresenta duração de ação de aproximadamente 24h e, mais recentemente, surgiu a glargina 300, que é mais estável e tem efeito mais prolongado (até 36h) em relação à glargina 100. A detemir liga-se de forma reversível à albumina, resultando em absorção lenta, sem picos e duração de ação entre 12 e 24h. A degludeca permanece em depósito solúvel no tecido subcutâneo sendo lenta e continuamente absorvido na circulação, resultando em ausência de picos, baixa variabilidade dos níveis insulinêmicos e duração de ação de até 42h, permitindo aplicação diária sem horário específico, desde que com mais de 8h de intervalo após a última aplicação. Este PCDT não recomenda o uso de insulinas análogas de

longa duração ao invés da insulina NPH para pacientes com DM 1 com o objetivo de atingir melhor controle glicêmico ou prevenção de hipoglicemias, visto que não há evidência qualificada de segurança ou efetividade que justifique sua recomendação mesmo em subgrupos específicos de pacientes com DM 1, conforme recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias.

INSULINA HUMANA DE AÇÃO RÁPIDA (REGULAR): Essa insulina contém como princípio ativo a insulina humana monocomponente, hormônio idêntico àquele produzido pelo pâncreas humano. Diferentemente da insulina NPH, a insulina regular não tem modificações em sua molécula. Também conhecida como insulina cristalina, possui pH neutro (7,4), o que lhe confere maior estabilidade em temperatura ambiente (2-3 semanas). Deve ser aplicada aproximadamente 30 minutos antes das refeições, levando em torno de 30 a 60 minutos para começar a agir. Seu pico de ação se dá em torno de 2 a 4 horas após a aplicação e seu efeito dura de 6 a 8 horas. A insulina regular é uma insulina de ação curta que serve para cobrir ou corrigir oscilações da glicose do período pós-prandial e também hiperglicemias aleatórias. Por ser uma insulina com perfil de segurança conhecido, foi utilizada como comparador em muitos estudos que avaliaram insulinas análogas de ação rápida com eficácia semelhante no controle glicêmico.

INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA: Este grupo é formado por três representantes: asparte, lispro e glulisina. Todas possuem farmacocinética semelhante, com início de ação em 5-15 minutos, pico de ação em 1-2 horas e duração de 3-4 horas. Esta farmacocinética é consequência da redução da capacidade dessas análogas de se agregarem ao tecido subcutâneo, resultando em comportamento de insulina monomérica. A asparte difere da insulina regular pela substituição do ácido aspártico pela prolina na posição 28 da cadeia beta de insulina. Já no caso da lispro, a diferença ocorre pela troca entre os aminoácidos das posições 28 e 29 da cadeia beta de insulina. A insulina análoga glulisina difere da insulina regular pela substituição do aminoácido lisina pela asparaginase na posição 3 da cadeia beta e do ácido glutâmico pela lisina na posição 29 da cadeia beta de insulina. Em relação ao uso dessas insulinas análogas de ação rápida, quatro metanálises os compararam à insulina regular no tratamento de pessoas com DM 1. Os estudos incluídos, mais uma vez, foram majoritariamente de baixa qualidade metodológica, abertos, patrocinados pela indústria farmacêutica e heterogêneos, o que exige cuidado na interpretação dos resultados.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PACIENTES COM DM 1 PARA TRATAMENTO COM INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA

Para o uso das insulinas análogas de ação rápida, os pacientes também devem apresentar todas as seguintes condições descritas em laudo médico, além dos critérios de inclusão descritos acima:

- Uso prévio de insulina regular por pelo menos três meses;
- Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com endocrinologista sempre que possível; na ausência de endocrinologista, ter acompanhamento regular com médico clínico com experiência no tratamento de DM 1;
- Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia;
- Apresentação, nos últimos três meses, de pelo menos um dos critérios abaixo após terem sido excluídos fatores causais para as hipoglicemias (redução de alimentação sem redução da dose de insulina, exercício físico sem redução da dose de insulina, revisão dos locais de aplicação de insulina, uso de doses excessivas de insulina, uso excessivo de álcool):
 - Uma hipoglicemia grave (definida pela necessidade de auxílio de um terceiro para sua resolução);
 - Hipoglicemias não graves repetidas (definidas como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por episódios de glicemia capilar < 54 mg/dL com ou sem sintomas ou <70 mg/dL acompanhado de sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);
 - Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana).

Para a manutenção da terapia com as insulinas análogas de ação rápida, o paciente deverá cumprir todos os critérios abaixo:

- Manutenção do acompanhamento regular;
- Manutenção da automonitorização;
- Melhora dos episódios de hipoglicemia (espera-se redução de aproximadamente 30% no número de episódios, considerando dados do período em que o paciente utilizava a insulina regular). **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabetes Mellito Tipo 1, Portaria Conjunta nº 8, de 15/03/2018)**

Segundo laudo médico, a requerente fez uso de insulina NPH e Regular, sem melhora dos níveis de glicemia.

III – Informações sobre o(s) medicamento (s), exame(s), ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção.

A **Insulina Lantus** (nome comercial) **Insulina Glargina** (princípio ativo) é um análogo da insulina humana de ação longa, proporcionando uma liberação de insulina constante e isenta de picos, a partir do local da injeção. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA- recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor. É desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, levando a um perfil de concentração / tempo previsível, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia. O tempo de ação da insulina e seus análogos tais como insulina glargina pode variar consideravelmente em indivíduos diferentes ou no mesmo indivíduo, mas devido à falta de um pico, há menor variabilidade com insulina glargina do que com insulina NPH. A atividade fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose periférica, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica. Em estudos clínicos farmacológicos, os usos intravenosos de insulina glargina e insulina humana demonstraram ser equipotentes quando dados nas mesmas doses. Como reação adversa pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos graves, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes.

IV – Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

A Insulina Glargina (antidiabético) está registrada na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida do paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

O paciente está sendo atendido por médico particular.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do

Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

A Insulina Glargina não está padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não consta no rol de medicamentos da Portaria GM/MS nº 2982 de 26/11/2009 ou outro ato normativo do SUS.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Diabete Melito Tipo 1, regido pela Portaria Conjunta nº 8 de 15/03/2018, disponibiliza Insulina NPH (suspensão injetável 100UI/mL), Insulina regular (solução injetável 100UI/mL), Insulina análoga de ação rápida (solução injetável 100UI/mL). Deve-se optar pela prescrição da insulina análoga de ação rápida com melhor resultado de custo-minimização a ser disponibilizada pelo Ministério da Saúde (MS). Informações acerca da distribuição, dispensação da insulina análoga e orientações aos profissionais de saúde serão divulgadas pelo MS periodicamente conforme cada período aquisitivo.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

União, Estado e Município são responsáveis pelo atendimento da paciente.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

O PCDT da Diabete Melito Tipo 1, regido pela Portaria Conjunta nº 8 de 15/03/2018, disponibiliza Insulina NPH (suspensão injetável 100UI/mL), Insulina regular (solução injetável 100UI/mL), Insulina análoga de ação rápida (solução injetável 100UI/mL). Deve-se optar pela prescrição da insulina análoga de ação rápida com melhor resultado de custo-minimização a ser disponibilizada pelo Ministério da Saúde (MS). Informações acerca da distribuição, dispensação da insulina análoga e orientações aos profissionais de saúde serão divulgadas pelo MS periodicamente conforme cada período aquisitivo.

A Sociedade Brasileira de Diabetes publicou em fevereiro de 2011, recomendações para a disponibilização de análogos de insulina no serviço público de saúde (em anexo).

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

A Insulina Glargina não tem genérico.

- LANTUS SOLOSTAR (SANOFI-AVENTIS) 100 UI/ML X 3 ML + 1 SISTEMA APLIC. PF: R\$ 68,62, PMC: R\$ 94,86.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que o paciente está sendo atendido por médico particular;

Considerando que a Insulina Glargina não está padronizada na RENAME;

Considerando o PCDT da Diabete Melito Tipo 1, regido pela Portaria Conjunta nº 8 de 15/03/2018, disponibiliza Insulina NPH (suspensão injetável 100UI/mL), Insulina regular (solução injetável 100UI/mL), Insulina análoga de ação rápida (solução injetável 100UI/mL);

Considerando que a insulina glargina não foi incorporada no PCDT;

Considerando os critérios de inclusão da recomendação da SBD, para a disponibilização de análogos de insulina no serviço público de saúde (ver anexo), sendo que não há informações sobre episódios de hipoglicemias com uso de insulina NPH, bem como não foi apresentado resultado de exame de glicemia;