

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 tipo 1 (CID10: E10 – Diabetes mellitus insulino-dependente). Não foram apresentados resultados de exames laboratoriais complementares. Solicita os medicamentos Insulina Degludeca 100UI/mL (Tresiba), Insulina Asparte 100UI/mL (Novorapid), além de agulhas 4mm 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, insulino terapia, 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, insulino terapia intensiva e AMG.

A insulino terapia 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 ϵ -amino de LysB29 com ácido hexadecadecioico via um ligante γ -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).

As Bombas de Infusão Subcutânea de Insulina (BISI) são dispositivos mecânicos com comando eletrônico que injetam insulina de forma contínua, a partir de um reservatório, para um cateter inserido no subcutâneo, geralmente na parede abdominal (região periumbilical), nádegas e/ou coxas (ocasionalmente). Estes aparelhos simulam a fisiologia normal, com liberação contínua de insulina (basal) e por meio de pulsos (bolus) nos horários de refeições ou para correções de hiperglicemia.

Estudos comparando o uso de BISI e o esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina até o momento não conseguiram identificar evidência de superioridade da BISI, considerando as diversas limitações dos estudos conduzidos até o momento. Um estudo de metanálise da Cochrane 67 entre pacientes com DM 1 de idades variadas, dos quais sete destes estudos incluíram pacientes abaixo de 18 anos, mostrou que o uso de BISI se associou com redução em torno de 0,3% na HbA1c. Outra revisão sistemática mostrou melhor controle glicêmico (média de redução de 0,3%) em favor do uso da BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em adultos com DM 1. Entretanto, este resultado foi fortemente influenciado por um estudo em que os pacientes apresentavam médias mais elevadas de HbA1c basal em relação aos demais estudos.

Em relação à frequência de hipoglicemias, os resultados dos ensaios clínicos incluídos na metanálise da Cochrane são variados (alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, enquanto outros não mostram qualquer redução) e a metanálise não demonstrou benefício em termos de redução de hipoglicemias graves. Outra metanálise que também avaliou pacientes adultos com DM 1, em tratamento com BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina mostrou melhor controle glicêmico (-0,2% IC 95% -0,3 – 0,1) a favor do uso da BISI e não observou benefício em termos de redução de hipoglicemias.

Em relação à qualidade de vida, uma metanálise sugere que os pacientes em uso de BISI sentiam-se mais satisfeitos, com alguns estudos relatando melhora na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, estes dados devem ser vistos com cautela, uma vez que apenas três estudos eram ensaios clínicos randomizados, as análises tenham usado diferentes instrumentos e nenhum dos estudos tenha reportado diferença clinicamente significativa. Outra revisão sistemática de ensaios clínicos que utilizaram BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em crianças mostrou melhora da satisfação/qualidade de vida dos pais ou cuidadores na maioria dos estudos que avaliaram este desfecho, embora também o tenham feito com diferentes instrumentos.

Em gestantes, a comparação de BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina não se associou com melhor controle glicêmico ou qualquer outra vantagem, de forma que não se justifica seu uso nesta população também.

Uma vez que crianças com DM 1 são mais suscetíveis a episódios de hipoglicemia, BISI com sistema preditor de hipoglicemias é uma tecnologia de interesse. Entretanto, os estudos em crianças são poucos, e restritos a faixas etárias específicas. Estes estudos são em geral com pequeno número de pacientes e observacionais ou do tipo antes e depois, delineamentos reconhecidamente sujeitos a múltiplos vieses. Recentemente dois ensaios clínicos abertos mostraram redução de hipoglicemias em crianças que utilizaram BISI com sistema preditor de hipoglicemias vs. BISI sem o sistema, incluindo avaliação de eficácia e segurança no período de 6 meses apenas num deles. O controle glicêmico e a qualidade de vida não foram melhores no grupo que usou BISI com sistema preditor de hipoglicemias. Mais estudos devem ser realizados para avaliação de eficácia e segurança por períodos maiores de tempo, especialmente em crianças pequenas. O uso de BISI não substitui o cuidado do paciente no controle da alimentação e monitorização da glicemia, além de requerer outros dispositivos para manutenção do tratamento e cuidado do paciente como o uso de cateteres. As BISI não estão incorporadas no SUS. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabetes Mellito Tipo 1, Portaria Conjunta nº 8, de 15/03/2018)**

Segundo laudo médico o requerente fez uso de Insulinas NPH e Regular sem refletir em um controle satisfatório e associado a várias crises de hiperglicemia e hipoglicemia.

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 Tresiba** (nome comercial) **Insulina Degludeca** (princípio ativo) liga-se especificamente ao receptor de insulina humana resultando nos mesmos efeitos farmacológicos da insulina humana. O efeito de diminuição da glicemia pela insulina degludeca é causado pela absorção facilitada da glicose após a ligação da insulina aos receptores nos músculos e nas células adiposas e pela inibição simultânea da liberação de glicose pelo fígado. Degludeca é uma insulina basal de ação ultralonga que forma multi-hexâmeros solúveis após a aplicação subcutânea, resultando em um depósito do qual a insulina degludeca é contínua e lentamente absorvida na circulação levando a um efeito hipoglicemiante linear e estável. Durante um período de 24 horas com uma dose diária de tratamento, o efeito hipoglicemiante de Degludeca, em contraste com as atuais insulinas basais, foi uniformemente distribuído entre o primeiro e o segundo período de 12 horas. Insulina Degludeca é indicada para o tratamento de diabetes mellitus. Como os demais medicamentos, Degludeca pode causar efeitos colaterais, embora nem todos pacientes apresentem estes efeitos. Os seguintes efeitos colaterais podem ocorrer com o uso deste medicamento: Reação muito comum (ocorre em mais de 1 em 10 pacientes): Nível muito baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia) que pode ser muito grave. Reação comum (ocorre entre 1 e 10 pacientes em 100): Reações locais: pode ocorrer reação no local de aplicação. Os sinais podem incluir: dor, vermelhidão, urticária, inchaço e coceira. As reações geralmente desaparecem depois de alguns dias. Reação incomum (ocorre entre 1 e 10 pacientes em 1.000): Alterações de pele no local de aplicação (lipodistrofia): se você aplicar a injeção frequentemente no mesmo lugar, a gordura sob a pele pode atrofiar (lipoatrofia) ou tornar-se mais espessa (lipohipertrofia). A mudança do local da injeção a cada aplicação pode ajudar a evitar estas alterações na pele. Inchaço ao redor das suas articulações: quando você começa a utilizar o medicamento, seu corpo pode reter mais água do que deveria. Isso pode causar inchaço ao redor dos tornozelos e outras articulações. Isto geralmente é de curta duração. Reação rara (ocorre entre 1 e 10 pacientes em 10.000): Este medicamento pode causar reações alérgicas tais como urticária, inchaço da língua e dos lábios, diarreia, cansaço, náuseas e prurido. Reação alérgica grave: se você tiver uma reação alérgica grave ao Degludeca ou a qualquer um dos componentes, pare de usar Degludeca e consulte um médico imediatamente. Os sinais de uma reação alérgica grave são: • as reações locais espalham para outras partes do seu corpo; • você de repente se sente mal e transpira; • você começa a apresentar vômitos; • você sente dificuldade em respirar; • você apresenta batimento cardíaco rápido ou sensação de tontura.

O FDA aprovou a nova insulina Degludeca, de ação lenta para tratamento do diabetes mellitus. Em 25 de setembro de 2015, o FDA aprovou Degludeca como uma das opções de tratamento para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus. Retomando à 2013, quando o FDA americano havia rejeitado a insulina Degludeca da Novo Nordisk devido à falta de dados de resultados cardiovasculares. Portanto, para solicitar uma nova autorização, a Novo Nordisk conduziu estudos sobre o efeito colateral cardiovascular para a insulina Degludeca chamados DEVOTA e apresentou resultados temporários ao FDA no início de 2015. O julgamento DEVOTA começou em outubro de 2013 e é um estudo randomizado de fase 3 duplo-cego para testar a segurança e eficácia da insulina Degludeca em comparação com a insulina Glargina para desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2. Participaram deste estudo 7637 participantes com idade superior a 50 anos com problemas cardiovasculares ou doença renal pré-definidos foram incluídos neste julgamento. O resultado primário medido é o tempo para a primeira ocorrência de evento cardiovascular adverso, tais como a morte cardiovascular, infarto do miocárdio não-fatal, ou derrame não-fatal. Os desfechos secundários incluem o número de episódios de hipoglicemia grave e mudança de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Este julgamento em curso está previsto para ser concluído em setembro de 2016. De acordo com o FDA, Tresiba é um análogo de insulina de ação lenta e a dosagem deve ser individualizada com base nas necessidades da paciente. Tresiba é administrada por via subcutânea (SC), uma vez por dia a qualquer hora do dia, devido à sua

cobertura prolongada. Ensaios clínicos demonstraram que o tratamento com Tresiba proporcionou redução na HbA1c de forma semelhante com outras insulinas de ação longa previamente aprovadas.

Segundo o estudo **Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis** (DAWOUD D. et. al. Value Health. 2018 Feb;21(2):176-184. doi: 10.1016/j.jval.2017.04.024):

OBJETIVO: Avaliar a eficácia relativa e segurança de regimes basais de insulina em adultos com diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

MÉTODOS: Uma revisão sistemática e meta-análise de rede Bayesiana (NMA) de ensaios clínicos randomizados comparando dois ou mais regimes de insulina basal foram realizados. Foram incluídos os seguintes regimes basais de insulina: Protamina Hagedorn Neutra (INPH) (uma vez, duas vezes e quatro vezes ao dia), insulina detemir (iDet) (od e bid), insulina glargina 100 UI (iGlarg) (od) e insulina degludec (iDegl) (od). Pesquisamos os seguintes bancos de dados: MEDLINE via OVID, Embase via OVID e a Biblioteca Cochrane (Wiley). A qualidade do estudo foi avaliada usando o checklist de risco de viés da Cochrane para ensaios controlados randomizados. Dois desfechos (mudança na hemoglobina A1c [HbA1c] e taxa de hipoglicemia grave / maior [SH]) foram analisados. A inconsistência da rede foi avaliada por meio dos testes de Bucher e qui-quadrado.

CONCLUSÕES: Dos regimes de frequência especificados, o iDet (bid) apresentou a **maior probabilidade** de ser o melhor regime de insulina basal em termos de redução da HbA1c. A classificação dos regimes em termos da taxa de SH era altamente incerta e **nenhuma conclusão clara poderia ser feita**.

O estudo **Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trial** (ZHANG XW. et. al. Send to Acta Diabetol. 2018 May;55(5):429-441. doi: 10.1007/s00592-018-1107-1)

OBJETIVOS: Determinar a segurança e eficácia da insulina degludeca versus glargina em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2).

MÉTODOS: Bancos de dados foram pesquisados até 5 de julho de 2017. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando degludec com glargina em pacientes diabéticos, cada um com um mínimo de 16 semanas de follow-up.

CONCLUSÕES: A insulina degludeca **parece** ter melhor segurança na redução de eventos hipoglicêmicos com eficácia semelhante em comparação à insulina glargina.

A **Insulina Novorapid** (nome comercial) **Insulina Asparte** (princípio ativo) a substituição do aminoácido prolina pelo ácido aspártico na posição B28 da cadeia de insulina reduz a tendência à formação de hexâmeros, conforme observado com a insulina humana solúvel. A insulina asparte é, portanto, mais rapidamente absorvida da camada subcutânea em comparação à insulina humana solúvel. A insulina asparte produz um início de ação mais rápido comparativamente à insulina humana, juntamente com uma concentração de glicose mais baixa dentro das primeiras quatro horas após a refeição. A insulina asparte apresenta menor duração de ação em comparação à insulina humana solúvel, após injeção subcutânea. O tempo para atingir a concentração máxima de insulina é, em média, metade daquele necessário para a insulina humana solúvel. A concentração máxima plasmática é atingida em 40 minutos após injeção subcutânea em pacientes com diabetes Tipo 1. As concentrações de insulina retornam ao nível basal em aproximadamente 4 a 6 horas após a dose. A insulina asparte é rapidamente absorvida, entretanto a concentração máxima plasmática de insulina pode variar dependendo da idade, enfatizando a importância da titulação individual. A hipoglicemia é o efeito indesejado que ocorre com maior frequência na insulino terapia.

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

As Insulinas Degludeca, Asparte (antidiabético) estão registradas 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;

As Insulinas Degludeca e Asparte não estão padronizadas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não constam no rol de medicamentos da Portaria GM/MS nº 2982 de 26/11/2009.

A CONITEC emitiu recente Relatório de Recomendação insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, Dezembro/2018:

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 73ª reunião ordinária, no dia 6 de dezembro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS de insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) para diabetes mellitus tipo 1. Considerou-se que não há diferença clinicamente significativas no controle glicêmico entre tais tecnologias e a já disponibilizada no SUS, que a avaliação da segurança (incluindo eventos de hipoglicemia) restou prejudicada devido à heterogeneidade de critérios entre os estudos e que desfechos importantes não foram avaliados em longo período. Além disso, ponderou-se o elevado impacto econômico em uma potencial incorporação destes medicamentos, o que sugere ineficiência no tratamento e pode prejudicar a sustentabilidade do SUS. Enfatiza-se que, no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, o investimento em promoção e educação em saúde, em conjunto com a terapia medicamentosa já disponibilizada no SUS, mostram-se mais efetivos para melhorar a qualidade de vida da população.

Após a Consulta Pública:

Os membros da CONITEC presentes na 75ª reunião ordinária do plenário do dia 13/03/2019 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, condicionada ao custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH na apresentação de tubete com sistema aplicador e mediante protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Considerou-se que as insulinas análogas de ação prolongada apresentam eficácia e segurança semelhantes a insulina humana NPH, mas apresentam custos elevados a ponto de comprometer a sustentabilidade do SUS. **Dessa forma, a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada é mediante custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH (tubete com sistema aplicador) e vinculada ao protocolo clínico e diretrizes terapêutica.**

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.

Os insumos necessários para insulino terapia (seringas, canetas, agulhas) e automonitoramento glicêmico (glicosímetro, fitas, lancetas) são padronizados e disponibilizados pelo SUS.

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

As Insulinas são compradas pelo Ministério da Saúde, repassadas aos Estados que as distribuem para os municípios. Como o Ministério da Saúde define os Protocolos Clínicos e compra todas as Insulinas do SUS, a responsabilidade é da União. Aos municípios cabe a estruturação de um serviço

de atendimento e dispensação conforme programa de Diabetes e Hipertensão.

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.

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

As Insulinas Degludeca e Asparte não têm genérico. Preços conforme tabela da CMED/ANVISA (PF: preço fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor).

- TRESIBA (NOVO NORDISK) 100 U/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL X 3 ML + 1 SISTEMA APLICAÇÃO (FLEXTOUCH). PF: R\$ 120,76, PMC: R\$ 160,96.
- NOVORAPID (NOVO NORDISK) 100 U/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL X 3 ML X 1 SISTEMA APLICAÇÃO. PF: R\$ 34,37, PMC: R\$ 47,51.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que o paciente está sendo atendido por médico particular;

Considerando que as Insulinas Degludeca e Asparte não estão padronizadas na RENAME;

Considerando o PCDT da Diabete Melito Tipo 1, regido pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE 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) e os critérios para o fornecimento de insulina análoga de ação rápida (conforme item II), sendo que o paciente não está cadastrado, bem como não apresentou resultados de exames complementares de glicemia e hemoglobina glicosilada;

Considerando a recomendação da CONITEC: "...a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada é mediante custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH (tubete com sistema aplicador) e vinculada ao protocolo clínico e diretrizes terapêutica”;

Considerando as evidências científicas indicadas no item III;

Considerando que a União, através do Ministério da Saúde é responsável pela aquisição centralizada das insulinas, distribuiu Insulina Asparte (insulina análoga de ação rápida), já previstas no PCDT, mas ainda não distribuiu as insulinas análogas de ação prolongada (será fornecida apenas uma das opções, conforme negociação de preços no Ministério da Saúde, os pacientes não irão escolher a insulina) ou mesmo revisou o PCDT, conforme recomendação da CONITEC;

Considerando que para o controle do DM também é necessário realizar mudanças no estilo de vida (por meio de educação em saúde, alimentação saudável, prática de atividade física e cessação do tabagismo);

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é favorável ao fornecimento de insulina análoga de ação rápida através do PCDT (desde que o paciente atenda aos critérios de inclusão, conforme Portaria vigente), agulhas compatíveis para insulino terapia, e desfavorável ao pedido de Insulina Degludeca.