

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 2 (CID10: E11 – Diabetes mellitus não-insulino-dependente; E10 – Diabetes mellitus insulino-dependente; E10.9 – Diabetes mellitus insulino-dependente, sem complicações) há mais de 20 anos, apresentando difícil controle, complicações micro e macrovasculares da doença (infarto agudo do miocárdio), doença renal e retinopatia diabética não proliferativa. Foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Insulina Degludeca 100UI/mL + Liraglutida 3,6mg/mL (Xultophy) para o seu tratamento.

Observamos algumas incompatibilidades nas informações apresentadas. O laudo médico da página 16 indica dois CID10: E11 (Diabetes mellitus não-insulino-dependente) e E10 (Diabetes mellitus insulino-dependente). Ainda no laudo médico da página 16 o médico indica que o paciente apresenta complicações do diabetes (infarto, doença renal, retinopatia) e no questionário da defensoria (página 17) o médico indica CID10 E10.9 (Diabetes mellitus insulino-dependente, sem complicações).

O diabetes mellitus consiste em um conjunto de distúrbios metabólicos, caracterizados principalmente pela hiperglicemia persistente, que ocorre devido aos defeitos na ação ou secreção de insulina, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo.

O diabetes pode ser classificado nas seguintes categorias gerais:

- Diabetes tipo 1 – DM1: ocorre como consequência da destruição autoimune de células beta pancreáticas, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2 – DM2: devido a uma perda progressiva da produção de insulina pelo pâncreas ou ainda pela resistência à insulina e deficiência na ação desse hormônio.
- Diabetes mellitus gestacional: quando o diagnóstico de diabetes ocorre no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, em pacientes que não apresentavam diabetes anteriormente.
- Tipos específicos de diabetes: devido a outras causas, por exemplo, síndromes monogênicas do diabetes (como diabetes neonatal e diabetes de início da maturidade dos jovens [MODY]), doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística e pancreatite) e drogas - ou diabetes induzido por produtos químicos (como o uso de glicocorticoides, no tratamento de HIV/AIDS ou após transplante de órgãos).

A classificação desta doença é importante para determinar a terapia utilizada, pois a sua apresentação clínica e progressão podem variar consideravelmente.

O DM2 possui etiologia complexa, multifatorial, poligênica e associada a forte predisposição genética. Geralmente desenvolve-se em adultos, mas ocorre em crianças também e tem sido relacionada à obesidade, sedentarismo, hábitos alimentares não saudáveis, dislipidemia e hipertensão. Acomete com maior frequência mulheres com diagnóstico prévio de diabetes mellitus gestacional, indivíduos com hipertensão ou dislipidemia, assim como certos subgrupos raciais/étnicos. Dentre estes afro-americanos, indianos americanos, hispânicos/latinos e asiáticos americanos.

Os sintomas incluem micção excessiva e sede, fome constante, perda de peso, alterações na visão e fadiga, semelhantes aos do DM1, mas são frequentemente menos marcados ou ausentes. Em função disto, a doença é subdiagnosticada por vários anos, até que as complicações comecem a surgir. A Organização Mundial de Saúde (OMS) orienta a adoção de uma dieta saudável, a prática de atividade física regular, a manutenção do peso corporal normal e a suspensão do uso de tabaco são formas de prevenir ou retardar o aparecimento do DM2.

Esta doença representa um problema relevante de saúde pública, devido a sua natureza crônica, a gravidade das complicações e a meios necessários para controlá-las tornando-se muito onerosa tanto para os pacientes e suas famílias como para os sistemas de saúde.

O DM2 é o tipo mais frequente e representa cerca de 90 a 95% de todos os casos de

diabetes. Estudos internacionais registraram em 2010, uma prevalência de diabetes de 6,4% entre adultos de 20 a 79 anos, representando, aproximadamente 285 milhões de indivíduos. Esses valores aumentarão para 7,7% e 439 milhões de adultos até 2030.

De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), em 2017, o Brasil ocupava o 4º lugar no ranking mundial de indivíduos com diabetes entre 20 a 79 anos, com um total de 12,5 milhões (IC 95% 11,4–13,5). As estimativas indicam que este número irá aumentar para 20,3 milhões (IC 95% 18,6 – 22,1) em 2045.

O diabetes apresenta a maior carga econômica para os países da América Latina e do Caribe (ALC). Em 2015, estima-se que mais de 41 milhões de adultos (acima de 20 anos de idade) apresentavam diabetes mellitus na ALC. O custo indireto total atribuído ao diabetes nestes países foi de US\$ 57,1 bilhões, dos quais US\$ 27,5 bilhões foram devidos a mortalidade prematura, US\$ 16,2 bilhões devido a deficiência, e US\$ 13,3 bilhões para incapacidade temporária.

Em 2017, o IDF estimou que o Brasil gastou um total de 24 bilhões de dólares internacionais com diabetes em pacientes entre 20 e 79 anos de idade, ocupando o 6º lugar no ranking mundial de gastos com diabetes, com uma média de gasto relacionado ao diabetes por pessoa (entre 20 e 79 anos) é de 1,9 bilhões de dólares internacionais.

Além dos gastos relacionados ao diabetes, esta doença gera também custos intangíveis como dor, ansiedade, inconveniência do tratamento e perda da qualidade de vida, que afetam diretamente a vida dos pacientes e seus familiares, além da perda de produtividade com limitações no seu desempenho profissional e social.

O diabetes está associado a um risco duas vezes maior de morte cardiovascular quando comparado aos indivíduos sem a doença, sendo esta última responsável por 75% das mortes entre os doentes. Estima-se que o diabetes causou 1,5 milhão de mortes em 2012, no mundo. Níveis de glicose no sangue acima do ideal causaram mais 2,2 milhões de mortes, aumentando os riscos de doenças cardiovasculares e outras. Quarenta e três por cento destes 3,7 milhões de mortes ocorrem antes dos 70 anos de idade. A porcentagem de mortes atribuíveis à glicemia alta ou diabetes que ocorre antes dos 70 anos é maior em países de baixa e média renda do que em países de alta renda. No Brasil, em 2017, foram 108.587,4 mortes relacionadas ao diabetes (em adultos de 20 a 79 anos de idade).

O diabetes é uma das principais causas de cegueira, insuficiência renal, ataques cardíacos, derrame e amputação de membros inferiores. O impacto da mortalidade e dos problemas de saúde afetam bastante a qualidade de vida de seus portadores. De acordo com estudo realizado no Brasil em 2008, o DM2 representa quase 5% da carga de doença no Brasil, com taxa de DALY (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) de 9,2 por mil habitantes, figurando entre as 10 principais causas de DALY (terceira em mulheres e sexta em homens), sendo superado pelo grupo das doenças infecciosas e parasitárias, neuropsiquiátricas e cardiovasculares, por exemplo. Além disso, destaca-se o resultado de um estudo sobre internações hospitalares em nível nacional no qual indivíduos com diabetes apresentaram maiores taxas de hospitalização em comparação aos que não têm diabetes, além de maior duração da hospitalização para um mesmo problema de saúde.

Acredita-se que aproximadamente 50% dos pacientes com diabetes desconheçam que tem a doença. No entanto, mesmo assintomáticos apresentam risco aumentado para complicações micro e macrovasculares, morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade geral. A American Diabetes Association (ADA) propõe critérios para o rastreamento de diabetes.

Os critérios para o diagnóstico do diabetes, que são amplamente aceitos pelas sociedades e associações de diabetes, baseiam-se na concentração de glicose, níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e sintomas clássicos de hiperglicemia (como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento). Os valores de normalidade para estes exames encontram-se descritos no quadro abaixo. O diagnóstico sempre deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM. **(Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II, Relatório de recomendação nº 434, Fevereiro de 2019, CONITEC)**

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

Primeiramente, após ser diagnosticado com DM2 o paciente é orientado a realizar mudanças no estilo de vida (por meio de educação em saúde, alimentação saudável, prática de atividade física e cessação do tabagismo). Em seguida se inicia a terapia medicamentosa com antidiabético oral. Fatores como o mecanismo de resistência à insulina, falência progressiva da célula β , múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e complicações micro e macrovasculares, fundamentam a escolha da terapia medicamentosa a ser seguida.

De acordo com a OMS, o DM2 pode ser tratado e suas consequências evitadas ou retardadas por meio de dieta, atividade física, a medicação adequada e rastreamento regular e o tratamento para complicações. No entanto, para isso é fundamental a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso e não medicamentoso.

O tratamento tem como meta normalizar os parâmetros metabólicos, como a glicemia, para reduzir o risco de complicações a longo prazo. As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) 2017-2018, recomendam níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) abaixo de 7% para a manter o controle glicêmico.

Os antidiabéticos orais constituem-se a primeira escolha para o tratamento do DM2 não responsivo a medidas não farmacológicas isoladas, dado que promovem o controle glicêmico acurado, reduzem a incidência de complicações, têm boa aceitação pelos pacientes, possuem simplicidade na sua prescrição e conduzem a um menor aumento de peso comparado às insulinas.

Os antidiabéticos orais são classificados de acordo com o seu mecanismo de ação em: fármacos que estimulam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); aqueles que diminuem a absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas) e aqueles que aumentam o uso periférico da glicose (glitazonas). O SUS disponibiliza, na atenção básica, os seguintes medicamentos orais: cloridrato de metformina; glibenclamida e gliclazida.

À medida que a doença progride, o tratamento é geralmente intensificado pela adição de um ou mais agentes orais. No DM2, os pacientes não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado. O SUS também disponibiliza as insulinas regular (de ação rápida) e NPH (de ação intermediária), bem como insumos necessários, como glicosímetros, fitas reagentes para medida da glicemia capilar, seringas e agulhas para aplicação de insulina.

Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis no mercado, as insulinas análogas de ação ultrarrápida (asparte, lispro e glulisina), ação prolongada (glargina, detemir e degludeca), as insulinas biossimilares da glargina Lantus® (Basaglar® e Glargilin®), além de pré-misturas que contêm associações entre estas diversas opções. Em relação à forma de administração, além da administração periódica das insulinas por injeção subcutânea (utilizando-se seringas), existem as canetas aplicadoras (sistemas multidoses) e também o sistema de infusão contínua de insulina, que é feito através do uso de bombas de infusão. Cada um destes sistemas apresenta suas particularidades, vantagens, desvantagens e limitações.

As preparações de insulina são classificadas de acordo com a sua duração de ação em preparações de ação curta, longa e ultralonga.

O Ministério da Saúde, orienta para o tratamento medicamentoso do DM2 que paciente inicie a terapia com metformina e, caso não alcance o controle glicêmico através das intervenções no estilo de vida e da dose máxima tolerada de metformina, outros medicamentos devem ser adicionados, recomendando-se medicamentos da classe das sulfonilureias ou insulina. Caso novamente o paciente não alcance o controle glicêmico por meio de mudanças no estilo de vida, fazendo o uso de metformina, sulfonilureias e insulina, recomenda-se intensificar a insulino-terapia. O tratamento com insulina deve ser pleno ou temporário, sendo restrito aos os casos com glicemia > 300mg/dL.

A SBD recomenda a realização de testes de automonitorização da glicemia (AMG) de forma frequente e a contagem de carboidratos antes das refeições, pois estas estratégias favorecem o ajuste da insulina basal e o controle glicêmico. O quadro abaixo detalha as recomendações para a

prática da automonitorização de acordo com as condições clínicas específicas de cada paciente. **(Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II, Relatório de recomendação nº 434, Fevereiro de 2019, CONITEC)**

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 hexadecadecóico via um ligante γ -L-glutamato. As modificações nas sequências de aminoácidos proporcionam diferentes padrões de solubilidade aos fármacos e conseqüentemente 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. **(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 insulina NPH e regular, glibenclamida, metformina, gliclazida, apresentando graves e frequentes episódios de hipoglicemia com as insulinas NPH e regular, e sintomas gastrointestinais (diarreia) com a metformina.

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.

O **Xultophy** (nome comercial) é uma associação que consiste em **Insulina Degludeca** e **Liraglutida** (princípios ativos), tendo mecanismos de ação complementares para melhorar o controle glicêmico. A insulina degludeca é uma insulina basal, que forma multi-hexâmeros solúveis após a aplicação subcutânea, resultando em um depósito a partir da qual a insulina degludeca é continuamente e lentamente absorvida na circulação, o que leva ao efeito ultralongo constante e estável da insulina degludeca na redução da glicose, com uma baixa variabilidade na ação da insulina no dia-a-dia. A insulina degludeca se liga especificamente ao receptor humano da insulina e produz os mesmos efeitos farmacológicos que a insulina humana. O efeito de redução da glicose plasmática pela insulina degludeca é devido a absorção da glicose após a ligação da insulina aos receptores nas células musculares e adiposas e à inibição simultânea da produção de glicose pelo fígado. A liraglutida é um análogo de GLP-1 com 97% de homologia sequencial ao GLP-1 humano, que se liga e ativa o receptor de GLP-1. Após a administração subcutânea, o perfil de ação prolongado é baseado em três mecanismos: autoassociação, resultando em absorção lenta; ligação à albumina e maior estabilidade enzimática para as enzimas dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e endopeptidase neutra (NEP), resultando em uma meia-vida plasmática longa. A ação da liraglutida é mediada por uma interação específica com receptores de GLP-1, levando a uma melhora do controle glicêmico pela diminuição da glicemia de jejum e pós-prandial. A liraglutida estimula a secreção de insulina de forma dependente de glicose e reduz a secreção indevidamente alta de glucagon, também de forma glicose-dependente. Assim, quando a glicemia está alta, a secreção de insulina é estimulada e a secreção de glucagon é inibida. Durante a hipoglicemia, a liraglutida diminui a secreção de insulina e não prejudica a secreção de glucagon. O mecanismo de redução da glicose sanguínea também envolve um pequeno prolongamento do esvaziamento gástrico. A liraglutida reduz o peso corporal e a massa de gordura corporal através de mecanismos que envolvem a redução da fome e da ingestão de energia. O GLP-1 é um regulador fisiológico do

apetite e ingestão de calorias e o receptor de GLP-1 está presente em diversas áreas do cérebro envolvidas no controle de apetite. Em estudos em animais, a administração periférica de liraglutida levou a absorção em regiões específicas do cérebro incluindo o hipotálamo, onde a liraglutida, através da ativação específica do receptor de GLP-1, aumentou saciedade e diminuiu os sinais de fome, conduzindo assim a reduzir o peso corporal. Insulina Degludeca + Liraglutida é indicado para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos, para melhorar o controle glicêmico em combinação com hipoglicemiantes orais, quando estes isoladamente ou combinados com um agonista do receptor de GLP-1 ou insulina basal não fornecem o controle glicêmico adequado. Reações adversas: urticária, hipersensibilidade, reação anafilática, hipoglicemia, diminuição do apetite, desidratação, náusea, diarreia, vômito, constipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, doença do refluxo gastroesofágico, distensão abdominal, eructação, flatulência, pancreatite, colelitíase, colecistite, erupção cutânea, prurido, lipodistrofia adquirida, reação no local da aplicação, fadiga, edema periférico, aumento da lipase, aumento da amilase, aumento da frequência cardíaca.

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 aprova

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.

Não há estudos para afirmar que a liraglutida é um medicamento eficaz e seguro em longo prazo. Em curto prazo (máximo 13 meses) mostrou ser eficaz em diminuir os níveis de glicose no sangue e o peso dos pacientes, mas não há dados que permitam afirmar que melhore a dislipidemia, que evite o uso de insulina e que diminua os riscos de eventos cardiovasculares (infarto, derrame) e a mortalidade dos pacientes com diabetes tipo 2. Seu recente lançamento no mercado (ANVISA 2012) não permite constatar sua eficácia em longo prazo, assim como seus efeitos colaterais, em detrimento dos medicamentos consagradamente usados para o tratamento do Diabetes mellitus tipo II e que são fornecidos pelo SUS. (<http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/aad3bb41118c086f684f5a5df221de0c.pdf>)

Segundo o estudo **Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review** (PATEL, DK. STANFORD, FC. Postgrad Med. 2018 Mar;130(2):173-182. doi: 10.1080/00325481.2018.1435129. Epub 2018 Feb 8). A prevalência de obesidade e comorbidades associadas está aumentando. Apesar de sua eficácia na perda de peso, medicamentos anti-obesidade de nova geração são prescritos apenas para uma minoria de adultos com obesidade, possivelmente, que em parte pode ser devido a preocupações de segurança. Esta revisão apresenta perfis de segurança detalhados para orlistate, fentermina / topiramato, lorcaserina, naltrexona / bupropiona e liraglutida 3,0 mg e discute os perfis de risco-benefício associados. Dois medicamentos anti-obesidade apresentaram problemas de segurança que justificaram discussões adicionais; fentermina / topiramato (toxicidade fetal) e liraglutida 3,0 mg (risco de doença dos cálculos biliares e pancreatite aguda leve), enquanto os eventos adversos associados ao orlistat, lorcaserina e naltrexona / bupropiom foram principalmente problemas de tolerância transitória. As dificuldades em torno da determinação objetiva do risco-benefício para medicamentos anti-obesidade são discutidas. A necessidade de mais dados a longo prazo, avaliação completa do paciente, individualização de intervenções farmacológicas e adesão às regras de parada para maximizar o risco-benefício são destacadas. No geral, a maioria dos medicamentos anti-obesidade de nova geração apresenta perfis encorajadores de tolerabilidade; no entanto, em alguns casos, a falta de ensaios clínicos de longo prazo confunde a determinação precisa do risco-benefício. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29388462>)

O estudo **Liraglutide (Saxenda) for Weight Loss** (WHITTEN, JS. Am Fam Physician. 2016 Jul 15;94(2):161-6. PMID: 27419334). A liraglutida foi avaliada em dois estudos duplo-cegos de mais de 3.000 pacientes obesos ou com sobrepeso com hiperlipidemia, hipertensão ou diabetes. Em ambos os estudos, a adição de liraglutida ao aconselhamento de estilo de vida por um ano resultou em uma perda de peso média maior de 4 - 6 kg. Uma perda de peso clinicamente significativa de 5% do peso corporal em um ano também foi consistentemente atingido por mais da metade dos pacientes tratados com liraglutida. Uma perda de 10% foi alcançada em 25% a 33% dos pacientes. A perda de peso sustentada por até dois anos foi demonstrada com o uso continuado de liraglutida, mas o ganho de peso pode ocorrer com a descontinuação da droga. Liraglutida demonstrou ser superior ao orlistate (Xenical) para obter perda de peso clinicamente significativa em um e dois anos de uso. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27419334>)

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 Degludeca + Liraglutida (antidiabéticos) 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 Degludeca + Liraglutida 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.

A matéria Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes tipo II, foi objeto de estudo pela CONITEC no Relatório de recomendação nº 434 de Fevereiro/2019:

As evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança das insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) foram baseadas em oito estudos de baixo risco de viés, avaliados pela ferramenta ROBIS. As insulinas análogas de ação prolongada demonstram eficácia clinicamente semelhante a insulina NPH, dado o discreto valor apresentado nas alterações dos níveis de HbA1c. No entanto, são associadas a um risco menor de eventos de hipoglicemia. Na comparação entre insulinas análogas de ação prolongada, as insulinas glargina e detemir se mostraram estatisticamente semelhantes tanto no controle glicêmico através dos níveis de HbA1c como para os episódios de hipoglicemia geral, sintomática, grave e noturna. A insulina degludeca foi associada a um menor risco de hipoglicemia geral e noturna em relação à glargina.

No entanto, não há diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de HbA1c. Haja vista que há uma heterogeneidade substancial na definição de hipoglicemia geral, grave e noturna em ECR que investigam intervenções no DM2, há de se ponderar a fragilidade em avaliar estes desfechos. Dessa forma os resultados apresentados neste relatório devem ser tratados com cautela, uma vez que esta limitação estava presente em todos os estudos incluídos.

Deve-se considerar que desfechos importantes no DM2, como complicações diabéticas, presença de eventos adversos, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde e mortalidade não foram relatados na grande maioria dos estudos, impossibilitando a avaliação destes desfechos.

É necessário enfatizar que independente da tecnologia utilizada, para o tratamento do DM2 ser efetivo, é fundamental a adoção de medidas para mudança de estilo de vida, como alimentação adequada, atividade física regular, evitar o fumo e o excesso de álcool e estabelecer metas de controle de peso. Estes fatores não foram avaliados nos estudos incluídos.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 72ª reunião ordinária, no dia 08 de novembro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS das insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) para diabetes mellitus tipo 2. Considerou-se que não há diferença clinicamente significativa em relação à eficácia, que a avaliação da segurança 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 alto impacto econômico em uma potencial incorporação destes medicamentos, o que prejudicaria a sustentabilidade do SUS. Enfatiza-se que, no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, o investimento em promoção e educação em saúde, e mudanças de hábitos de vida, em conjunto com a terapia medicamentosa já disponibilizada pelo SUS, mostram-se mais efetivos para melhorar a qualidade de vida da população.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente,

segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

As Insulina 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 o 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;

A RENAME tem padronizado no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) medicamentos antidiabéticos (Glibenclamida, Cloridrato de Metformina, Gliclazida, Insulina NPH, Insulina Regular), insumos necessários para insulinoterapia (seringas, canetas, agulhas) e automonitoramento glicêmico (glicosímetro, fitas, lancetas).

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 Degludeca + Liraglutida não tem genérico. Preço conforme tabela da CMED/ANVISA (PF: preço fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor).

- XULTOPHY (NOVO NORDISK) 100 U/ML + 3,6 MG/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL X 3 ML + 1 SISTEMA APLICADOR. PF: R\$ 178,03, PMC: R\$ 234,63.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que o paciente está sendo atendido por médico particular;

Considerando que a Insulina Degludeca + Liraglutida não está padronizada na RENAME;

Considerando que a RENAME tem padronizado no CBAF medicamentos antidiabéticos (Glibenclamida, Cloridrato de Metformina, Gliclazida, Insulina NPH, Insulina Regular), insumos para insulinoterapia (seringas, canetas, agulhas) e automonitoramento glicêmico (glicosímetro, fitas, lancetas);

Considerando o último Relatório de recomendação da CONITEC sobre Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes tipo II, com recomendação de não incorporação;

Considerando as evidências científicas descritas no item III;

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 desfavorável ao pedido de Insulina Degludeca + Liraglutida.