



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 1087/2019

Vitória, 17 de julho de 2019

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara da Fazenda Pública Estadual de Marataízes – MM. Juiz de Direito Dr. Jorge Orrevan Vaccari Filho – sobre o medicamento: **Xultophy® (insulina degludeca 100 UI/ml + liraglutida 3,6 mg/ml).**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e laudo médico anexado aos autos, datado de 19/11/18, trata-se de paciente portador de diabetes tipo 2 há cerca de 3 anos e 6 meses. Já usou insulina NPH de abril/2017 a julho/2018, sem controle adequado da diabetes. Em 25/7/18: HBAC: 12,8% e glicemia jejum 185 mg/dl, pós-prandial 312 mg/dl. Modifico tratamento, com suspensão da insulina NPH e início de Xultophy, com melhora do quadro (em 16/10/18: HBAC: 7,6%). Precisa manter tratamento visando complicações crônicas da diabetes.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. **A Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e define o elenco de Referência Nacional de Medicamentos e Insumos Complementares para a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica, conforme seus anexos. De acordo com o artigo Art. 5º desta mesma Portaria fica definido que o Ministério da Saúde financiará, com recursos distintos aos valores indicados no art. 3º, a aquisição e a distribuição às



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Secretarias de Saúde dos Estados, dos medicamentos Insulina Humana NPH 100UI/ml e Insulina Humana Regular 100UI/ml, constantes do Anexo IV a esta Portaria.

Parágrafo único. Os quantitativos desses medicamentos são adquiridos e distribuídos pelo Ministério da Saúde conforme a programação anual encaminhada pelas Secretarias Estaduais de Saúde, cabendo aos gestores Estaduais sua distribuição aos Municípios.

2. **A Portaria GM/MS nº 2.583, de 10 de outubro de 2007**, definiu, em seu artigo 1º, o elenco de medicamentos e insumos destinados ao monitoramento da glicemia capilar dos portadores de diabetes mellitus, que devem ser disponibilizados na rede do SUS, sendo eles: a glibenclamida 5mg, metformina 500 e 850mg, gliclazida 80mg, insulina humana NPH, insulina humana regular, seringas com agulha acoplada, tiras reagentes de medida de glicemia capilar e lancetas para punção digital.

Art. 3º Os usuários portadores de diabetes mellitus insulino-dependentes devem estar inscritos nos Programas de Educação para Diabéticos, promovidos pelas unidades de saúde do SUS, executados conforme descrito:

I – a participação de portadores de diabetes mellitus pressupõe vínculo com a unidade de saúde do SUS responsável pela oferta do Programa de Educação, que deve estar inserido no processo terapêutico individual e coletivo, incluindo acompanhamento clínico e seguimento terapêutico, formalizados por meio dos devidos registros em prontuário.

Art. 4º A aquisição, a distribuição, a dispensação e o financiamento dos medicamentos e insumos de que trata esta Portaria são de responsabilidade da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, conforme pactuação Tripartite.

3. Conforme pactuado, a **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, em seu Art. 5º – Parágrafo único. “A responsabilidade pela gestão dos recursos, assim como a aquisição e fornecimento destes insumos será da esfera municipal”.
4. No Estado do Espírito Santo a **Portaria 167-R, de 18/10/2011**, resolve:



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

“Art. 1º: Instituir e homologar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para dispensação do análogo de insulina de longa ação, conforme descrito no Anexo I a esta Portaria.

Art. 2º – Instituir as Normas Técnicas e Fluxos Administrativos para a dispensação dos análogos de insulina de longa ação para controle do Diabetes, na rede de farmácias de medicamentos do componente especializado desta Secretaria, conforme descrito no Anexo II a esta Portaria.

Art. 3º – Instituir perícia médica sempre que houver prescrição de análogo de insulina de longa ação, a ser realizada pelos peritos endocrinologistas Dr. Perseu Seixas de Carvalho e Dra. Milla Caniçalli Bonates.”

DA PATOLOGIA

1. O **Diabetes Mellitus – DM** é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia e associadas a complicações, disfunções e insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. Pode resultar de defeitos de secreção e/ou ação da insulina, devido à destruição das células beta do pâncreas (produtoras de insulina), resistência à ação da insulina, distúrbios da secreção da insulina, entre outros. A Insulina é o hormônio responsável pela redução da glicemia, ao promover o ingresso de glicose nas células. É também essencial no consumo de carboidratos, na síntese de proteínas e no armazenamento de lipídios.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a referida patologia pode ser classificada em Tipo 1 e Tipo 2.

2. O **Diabetes Mellitus do tipo 2 – DM2** resulta de defeitos na secreção e ação da insulina. Ele está frequentemente associado à resistência à insulina, obesidade androide, dislipidemia e hipertensão arterial, constituindo a síndrome metabólica. O indivíduo com diabetes tipo 2 requer mais insulina que o normal para seu organismo operar bem. A longo prazo, isso pode exaurir as ilhotas de Langerhans do pâncreas,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

responsáveis por produzir insulina para o organismo, tornando-se neste ponto bem parecido com o Diabetes tipo 1, ou seja, o indivíduo torna-se sem capacidade de produzir insulina.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento do Diabetes tipo 2 visa diminuir a resistência à insulina e melhorar a função da célula beta pancreática, com o controle da hiperglicemia e a prevenção das complicações agudas, sendo instituído para tanto o tratamento farmacológico e o não farmacológico:

1.1 **Dieta** – A alimentação do diabético deve ser individualizada de acordo com as necessidades calóricas diárias, atividade física e hábitos alimentares, bem como o abandono do uso do álcool e do tabagismo.

1.2 **Exercícios** – O exercício melhora a sensibilidade à insulina, diminui a hiperinsulinemia, aumenta a captação muscular de glicose, melhora o perfil lipídico e a hipertensão arterial, além da sensação de bem-estar físico e psíquico decorrente; também pode contribuir para a perda de peso.

1.3 **Hipoglicemiantes orais, Anti-hiperglicemiantes e Sensibilizadores da ação de insulina** – o uso destas medicações está indicado no diabetes tipo 2, quando a dieta e o aumento da atividade física não forem capazes de obter um bom controle, ou seja, glicemias de jejum e pós prandial e hemoglobina glicosilada próximos aos níveis normais, após 3 meses. Os medicamentos hipoglicemiantes orais se constituem na primeira escolha para o tratamento do diabetes tipo 2 não responsivo às medidas não farmacológicas. Podem ser indicadas inicialmente drogas que sensibilizam a ação de insulina, associadas ou não a medicamentos antiobesidade. Caso ainda não se consiga um controle glicêmico satisfatório, podem ser associadas drogas que diminuam a absorção intestinal de glicose, ou que aumentem a secreção de insulina. Entre os



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

hipoglicemiantes orais, a metformina usualmente é a primeira escolha no tratamento. entretanto, as falhas terapêuticas com a monoterapia são comuns, e na maioria dos casos, é consequente do não seguimento da dieta prescrita, bem como à falta de atividade física regular, ou até mesmo a situação de estresse subjacente, cuja correção pode restabelecer o controle glicêmico desejado. em outros casos, onde é diagnosticado um estágio mais avançado da doença, pode exigir a combinação de outros hipoglicemiantes, como as sulfonilureias (glibenclamida e gliclazida). se o controle adequado não for alcançado, mesmo com a associação de dois ou mais hipoglicemiantes orais, o paciente é candidato à terapia insulínica, sendo a insulina adicionada ao esquema vigente ou substituir a terapia oral.

1.4 Insulina – A indicação da insulina no tratamento do DM2 reserva-se para diabéticos sintomáticos, com hiperglicemia severa, com cetonemia ou cetonúria, mesmo recém-diagnosticados, **ou para diabéticos que não respondam ao tratamento com dieta, exercício e/ou hipoglicemiante oral, anti-hiperglicemiante ou sensibilizadores da ação de insulina**. A associação de insulina e hipoglicemiante oral parece ser benéfica em alguns casos. Naqueles pacientes que têm hiperglicemia pós-prandial, o uso de metformina, acarbose, repaglinida ou nateglinida, pode melhorar o perfil glicêmico, reduzir a dose de insulina e minimizar o aumento de peso. As insulinas disponibilizadas pelo SUS, em âmbito municipal, para o tratamento do Diabetes são:

- Insulina Humana NPH – insulina de ação prolongada.
- Insulina Regular – insulina de ação rápida.
- Também utilizada no tratamento do Diabetes tipo 1, a Insulina Glargina é padronizada pelo Estado do Espírito Santo, sendo a mesma disponibilizada para os casos de acordo com os critérios estabelecidos no Protocolo Estadual, pela Portaria 167-R, de 18/10/2011.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DO PLEITO

1. **Xultophy® (insulina degludeca 100 UI/ml + liraglutida 3,6 mg/ml):** é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlado, para melhorar o controle glicêmico, como adjuvante de dieta e exercícios, em combinação com outros hipoglicemiantes orais. Contém dois princípios ativos que ajudam o seu corpo a controlar a sua glicemia: a insulina degludeca - uma insulina basal de ação prolongada, que reduz os seus níveis de açúcar no sangue e a liraglutida - um “agonista do receptor de GLP-1”, que ajuda o seu corpo a produzir mais insulina durante as refeições e diminui a quantidade de açúcar produzida pelo seu organismo.

- 1.1 Este fármaco é **novo no mercado, registrado na Anvisa em 03/04/17**, na classe terapêutica de agente antidiabético. A própria bula traz a seguinte observação: **Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Xultophy® (insulina degludeca 100 UI/ml + liraglutida 3,6 mg/ml)** não faz parte do elenco de medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento do Diabetes.
2. Cumpre informar que estão padronizados na rede pública municipal para o tratamento da Diabetes na forma não associada e disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Municipais, os hipoglicemiantes orais: **metformina 500 e 850mg, glibenclamida e gliclazida**, sendo esses medicamentos eficazes e seguros no tratamento da diabetes tipo 2.

3. Além desses, são disponibilizadas na rede municipal de saúde a insulina **de longa duração Insulina NPH**, e a insulina de **ação rápida Insulina Regular**, sendo estas consideradas primeira escolha para o tratamento da Diabetes, uma vez que tais **insulinas NPH e REGULAR disponibilizadas pela rede pública de saúde** possuem eficácia comprovada e beneficiam atualmente a maioria da população dependente de insulina.
4. Informamos ainda que como alternativa terapêutica a Insulina Degludeca, o Estado do Espírito Santo padronizou o **análogo de Insulina – Glargina e Detemir (também de ação longa)**, para atendimento aos pacientes que atendam os critérios de inclusão definidos em protocolo, conforme Portaria 167-R, de 18/10/2011, considerando as evidências científicas disponíveis sobre o seu real benefício:
 - **Ter diabetes tipo 1 ou tipo 2 comprovados** por exames laboratoriais em **tratamento intensivo com insulinas convencionais** e adesão às medidas dietéticas e atividade física.
 - Mau controle glicêmico nos **últimos 12 meses**, não relacionado com a presença de doenças intercorrentes ou com o uso de medicamentos que possam interferir no controle metabólico. Este controle glicêmico **deve ser registrado por três exames de cada**, realizados nesse período, caracterizado por: Hemoglobina glicosilada com mais de 2 pontos percentuais acima do limite superior normal do teste; Glicemia de jejum >140mg/dl; Glicemia pós-prandial > 180mg/dl.
 - **Hipoglicemias graves (< 50 mg/dl ou com necessidade da ajuda de terceiros)**, mínimo de 2 episódios nos últimos 6 meses, comprovados por exame laboratorial e/ou aferição de glicosímetro e/ou relatório de atendimento hospitalar, mesmo sem a demonstração do mau controle glicêmico pelo item 2, desde que não



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

estejam relacionados à atividade física e/ou dieta inadequada e/ou doenças intercorrentes e/ou uso inadequado de medicamentos que possam interferir nos níveis glicêmicos.

5. Não foram localizados estudos com bom delineamento metodológico (ensaios clínicos controlados, com amostra grande, de longa duração e não patrocinados pela indústria) que demonstre eficácia e segurança superior da Insulina Degludeca quando comparada a Insulina Glargina e Detemir (padronizadas).
6. De acordo com o Consenso para a iniciação e ajuste da terapia para diabetes mellitus tipo 2, da *American Diabetes Association e European Association for the Study of Diabetes* e Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, a metformina é recomendada como a terapia farmacológica inicial, na ausência de contraindicações específicas, por seu efeito sobre a glicemia, ausência de ganho de peso ou hipoglicemia, geralmente baixo nível de efeitos colaterais, alto nível de aceitação e relativamente baixo custo.
7. Se com as intervenções no estilo de vida e dose máxima tolerada de metformina não conseguiu atingir ou manter os objetivos glicêmicos, outro medicamento deve ser adicionado. O consenso em torno do medicamento a ser acrescentado à terapia com metformina foi a optar por sulfonilureia ou insulina.
8. **Se, estilo de vida, metformina, sulfonilureias e ou insulina basal não atingiram glicemia-alvo, o próximo passo deve ser começar, ou intensificar, a insulino terapia.** Embora a adição de um terceiro agente oral possa ser considerado, como um inibidor da DDP-IV (vildagliptina e sitagliptina possuem melhor custo-benefício), essa abordagem geralmente não é preferencial, já que não é mais eficaz na redução da glicemia e é mais caro do que iniciar ou intensificar a insulino terapia.
9. Ainda é importante considerar as diretrizes recomendadas para condutas terapêuticas **no tratamento da Diabetes, que informam que, para um bom sucesso**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

terapêutico no tratamento da diabetes é necessário: adesão a medidas dietéticas, assim como atividade física regular; que a metformina usualmente é a primeira escolha no tratamento farmacológico; que em caso de refratariedade comprovada é recomendado a sua associação com sulfonilureias, como a gliclazida.

10. Frisa-se ainda que a própria bula do medicamento sinaliza que esse medicamento é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlado, para melhorar o controle glicêmico, como adjuvante de dieta e exercícios, em combinação com outros hipoglicemiantes orais.
11. No presente caso, o médico assistente **não apresenta informações técnicas pormenorizadas** sobre os esquemas de tratamento prévio, **todas** as insulinas utilizadas, o período de tratamento e **dosagens instituídas** com as referidas insulinas padronizadas na rede municipal e estadual, NPH e Glargina, visto que a dose das mesmas podem ser otimizadas dependendo da glicemia apresentada pelo paciente (insulinoterapia intensiva), bem como em uso associado. **Ademais, não consta relato de uso dos hipoglicemiantes orais padronizados**, ou mesmo contraindicação absoluta de uso com os mesmos.
12. Além disso, não foram remetidos a este Núcleo **exames laboratoriais (glicose de jejum, pós-prandial e hemoglobina glicada – mínimo 3 em meses diferentes) e mapa de controle glicêmico diário,** que possam demonstrar episódios de hiperglicemia (frequência e gravidade) e hipoglicemias graves (< 50 mg/dl) e não controladas, durante o uso das insulinas padronizadas na rede municipal e estadual, mesmo utilizando ajustes posológicos.
13. Cabe ressaltar que de acordo com a ANVISA, trata-se de um medicamento novo, embora pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, **podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos**, que nesses casos, devem ser notificados pelo



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA.

14. Assim, este Núcleo entende que não é possível afirmar que houve falha terapêutica com as opções terapêuticas padronizadas para o tratamento da doença em questão.
15. É importante esclarecer que para um bom controle da doença, além do uso de medicamentos de forma correta, o paciente deve ter uma dieta rigorosa, devendo a quantidade de insulina aplicada ser proporcional a última alimentação feita pelo paciente, bem como atividade física regular. **Entretanto, não consta nos autos relato de adesão completa por parte do paciente ao tratamento proposto, seja farmacológico quanto não farmacológico.**
16. Frente ao exposto, entende-se que não foram apresentadas justificativas técnicas de forma pormenorizada que comprovem a necessidade de disponibilização do medicamento pleiteado, seja por refratariedade (falha terapêutica) ou por impossibilidade de uso (contraindicação absoluta) das opções terapêuticas disponibilizadas na rede pública de saúde, seja municipal e estadual. **Assim, com base apenas nos documentos anexados aos autos, entende-se que o medicamento pleiteado não pode ser considerado única alternativa de tratamento para o caso em tela, não sendo contemplados os quesitos técnicos que justifiquem a sua disponibilização pela rede pública de saúde, neste momento.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

GUIMARÃES, Et al. Orientações recebidas do serviço de saúde por pacientes para o tratamento do portador de diabetes mellitus tipo 2. Disponível em <<http://bases.bireme.br>>. Acesso em: 18 julho 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Cadernos de Atenção Básica, n. 16 (Série A. Normas e Manuais Técnicos) – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p.

Sociedade Brasileira de Diabetes. **Novas perspectivas para o tratamento do diabetes tipo 2: incretinomiméticos e inibidores da DPP-IV.** Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamentos_oficiais_03.pdf>. Acesso em: 07 junho 2018.

INSULINA DEGLUDECA + LIRAGLUTIDA. Bula do medicamento Xultophy®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4225042018&pIdAnexo=1055732. Acesso em: 18 julho 2019.

CIM/UFC. **O uso racional da Liraglutida.** Boletim do Centro de Informações sobre medicamentos da Universidade federal do Ceará. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c6ff980048b0a1aa91e1fd8335c80/Boletim_CIM_UFC_n_225_set_2011_O_uso_racional_da_Liraglutida.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 18 julho 2019.

ANDREANI, T.; SOUTO, E. B.; SILVA, A. M.; LOPES, C. M. **Miméticos do Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e o seu potencial farmacêutico no controlo da diabetes tipo 2 e da obesidade.** Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1276/2/94-102_FCS_06_-21.pdf>. Acesso em: 18 julho 2019.

SOUZA, Jakeline Maurício Bezerra de et al . Obesidade e tratamento: desafio comportamental



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

e social. **Rev. bras.ter. cogn.**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 59-67, jun.2005. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-56872005000100007&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 18 julho 2019.