

São Paulo, 21 de dezembro de 2018.

Ilustríssima Sr^a

Suzan Mirian do Patrocínio Alves

Diretora-Geral do Centro de Medicamentos do Paraná – SESA-PR

Referência: Ofício nº 168/2018.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), autora da solicitação de incorporação da insulina análoga de ação rápida (IAR), encaminha este documento a Suzan Mirian Patrocínio Alves, em resposta à solicitação de parecer sobre a substituição da insulina lispro pela insulina asparte.

Atualmente há três insulinas análogas de ação rápida (IARs) disponíveis no Brasil, a saber: asparte, glulisina e lispro.

A realização do Pregão por Classe Terapêutica tendo como resultado apenas um fornecedor é possível, considerando-se: 1) as **semelhanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas** das três insulinas, 2) a ausência de evidências na literatura médica que comprovem o risco após a substituição de uma IAR por outra.

A hipótese de que formulações diferentes, mesmo com mecanismos de ação semelhantes, poderiam causar reações de imunogenicidade carece de existência de estudos para suportá-la. Além disso, não há relatórios de farmacovigilância das três empresas envolvidas na comercialização das IARs no Brasil que sugiram risco quanto a este tipo de reações imunogênicas após a troca destas insulinas. Foi identificado na literatura científica **apenas um** estudo envolvendo 149 pacientes com diagnóstico recente de DM1 e que ainda não haviam utilizado insulina, o qual analisou se: 1) insulinas produzidas por três empresas farmacêuticas diferentes (Bioton - insulinas

humanas regular e NPH, Lilly - lispro e Novo Nordisk - asparte) induziam respostas imunológicas diferentes; 2) a substituição da insulina humana regular por uma IAR (lispro ou asparte) influencia a resposta imunológica; e 3) insulinas de marcas diferentes produzem resultados clínicos diferentes nos primeiros dois anos após o diagnóstico de DM1.

Os autores mensuraram os níveis circulantes do anticorpo anti-insulina e demonstraram que não havia diferença em seus níveis após seis e 24 meses de tratamento com os tipos de insulinas diferentes. Após 24 meses de tratamento, os pacientes que haviam utilizado insulina humana regular ou IAR, não apresentaram diferenças em seus níveis séricos de anticorpo anti-insulina. Os autores concluíram que as três marcas de insulina não diferem em relação à imunogenicidade e que as IARs não aumentam os níveis de anticorpo anti-insulina em pacientes previamente tratados apenas com insulinas humanas (Mianowska B, 2011).

Experiências prévias de substituição de uma IAR por outra da mesma classe terapêutica, como no Hospital das Clínicas da FMUSP e no Distrito Federal, não resultaram em tais reações na população atendida. Ressalte-se que a dispensação pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, iniciada em 2004 e contemplando mais de 5.000 usuários, não incluiu distinção entre as três IARs disponíveis no mercado brasileiro e as compras seguem regularmente o que reza a lei brasileira: a de menor preço nos Pregões de Licitação. A vantagem econômica, com a aquisição por pregão por classe terapêutica, contribui para aperfeiçoar a padronização da insulinoterapia em nosso país de modo seguro e resultando em uma relação adequada custo versus benefício, conforme citado em ofício enviado.

Abaixo, está transcrito a seção sobre as IARs, que consta no dossiê da SBD submetido à CONITEC no processo de incorporação desta classe de insulina, caso se faça necessário mais informes detalhados:

“As estruturas moleculares das insulinas análogas asparte, glulisina e lispro que permitem uma absorção mais rápida quando comparada à insulina humana regular, diferem discretamente da insulina humana. As insulinas glulisina e lispro possuem duas modificações de aminoácidos, enquanto a insulina asparte apresenta apenas uma substituição de aminoácido. Estas mudanças de aminoácidos estão localizadas, principalmente, na porção terminal da cadeia B da insulina e desestabilizam o processo de hexamerização. A insulina asparte possui a substituição da prolina na posição 28 pelo ácido aspártico; a insulina glulisina possui a substituição da asparagina na posição 3 pela lisina e a lisina na posição 29 pelo ácido glutâmico; e a lispro possui a inversão dos aminoácidos prolina e lisina nas posições 28 e 29 da insulina humana (Figura 1). Após a administração subcutânea das insulinas análogas a dissociação dos hexâmeros em dímeros e monômeros ocorre mais rapidamente quando comparada à insulina humana regular e elas são mais rapidamente absorvidas. Portanto, essas insulinas são mais adequadas para a metabolização dos carboidratos que apresentam pico de absorção (transformação em glicose circulante) entre 1 a 2 horas após a ingestão.

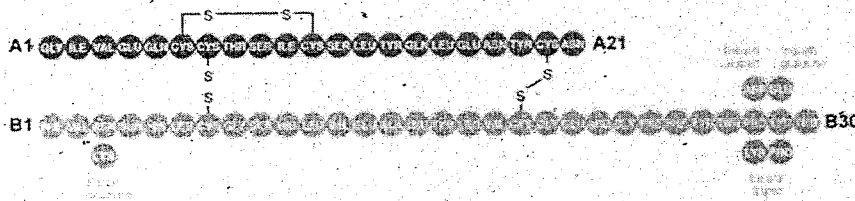


Figura 1 – Estruturas moleculares das insulinas análogas de ação ultrarrápida asparte, glulisina e lispro (Home P, 2012).

Os estudos de farmacocinética das três IARs, em pessoas com DM1, demonstraram que elas possuem pico plasmático, aproximadamente, duas vezes maior e o tempo para atingir o pico é aproximadamente a metade, quando comparada

à insulina humana regular. As IARs apresentam redução dos níveis para menos de 20% da concentração do pico após 4 horas da administração, enquanto a insulina humana regular ainda está sendo absorvida (Figura 2) (Home P, 2012).

Os dados farmacodinâmicos das IARs comparados aos da insulina humana regular, administradas imediatamente antes das refeições, demonstram menor pico glicêmico pós-prandial, menor tempo para atingir o pico glicêmico e menor excursão glicêmica total (área sob a curva) para o período de 0 a 4 horas após a refeição (Home P, 2012).

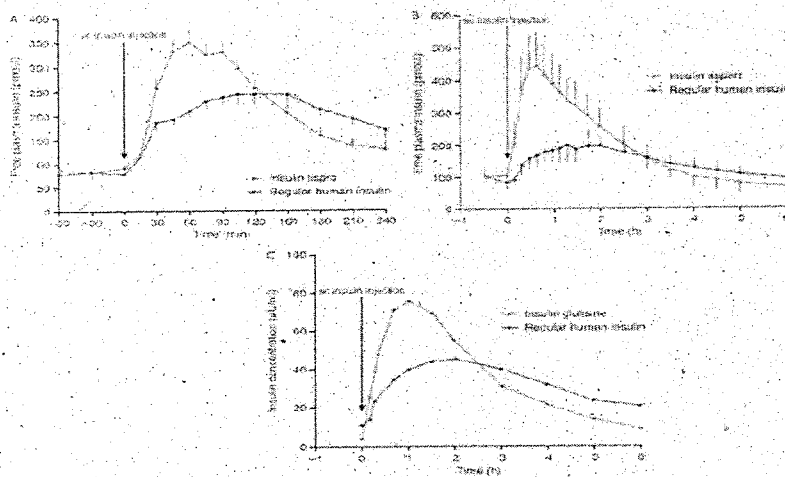


Figura 2 – Farmacocinética após administração subcutânea da insulina lispro (A), aspartate e glulisina, comparadas à insulina humana regular (Home 2012).

Na maior parte dos estudos publicados de farmacodinâmica e farmacocinética, comparando as três IARs, tem sido demonstrado que a insulina glulisina parece ter um

início de ação mais precoce do que as outras, especialmente em pacientes obesos. No entanto, os perfis glicêmicos proporcionados pelas três IARs são semelhantes (Home P, 2012).

A SBD coloca-se à disposição para colaborar e melhorar o tratamento de pessoas com diabetes e recomenda a substituição da IAR em utilização pela insulina asparte, para os pacientes que recebem IARs disponibilizadas pelo SUS. Recomenda, ainda, que seja estabelecido um programa de farmacovigilância para identificação de eventos adversos associados à disponibilização exclusiva da insulina asparte e, também, das insulinas bioequivalentes. O Dr Alexei Volaco, Presidente da Regional da SBD Paraná, realizará a divulgação do comunicado oficial da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná entre os associados da SBD e solicitará o apoio da SBEM Paraná para divulgar a informação entre os especialistas.

Dr^a Hermelinda Cordeiro Pedrosa - Presidente da SBD – Gestão 2018-2019

Dr^a Karla Melo - 1^a Secretária da SBD – Gestão 2018-2019

Dr Alexei Volaco - Presidente da Regional da SBD Paraná – Gestão 2018-2019