

Insulinas análogas de ação prolongada
para o tratamento de diabetes mellitus
tipo II

Novembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II

Brasília – DF
(2018)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Perfis de ação das diferentes insulinas e insulinas análogas.....	17
Figura 2. Fluxograma de tratamento do diabetes tipo 2 no SUS.....	19
Figura 3. Alterações na molécula de insulina humana para a produção de insulinas análogas.....	21
Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências.....	30
Figura 5. Classificação do risco de viés dos estudos incluídos.....	31
Figura 6. Diagrama das comparações.....	32
Figura 7. Hipoglicemia severa glargina versus NPH. (23)	33
Figura 8. Níveis de HbA1c de detemir versus NPH. (23).....	34
Figura 9. Modelo de potencial difusão mensal de análogo de insulina de ação prolongada no SUS.....	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Indicação para rastreamento de diabetes.....	14
Quadro 2. Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes.	14
Quadro 3. Antidiabéticos orais disponíveis no SUS.	16
Quadro 4. Propriedades farmacocinéticas das insulinas e análogos.....	17
Quadro 5. Frequência de testes de automonitorização da glicemia recomendado pela SBD, 2018.	20
Quadro 6. Estratégias de busca de evidências em base de dados.	56
Quadro 7. Estudos excluídos após leitura do artigo completo.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo insulinas análogas de ação prolongada.	28
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	29
Tabela 3. Preços, por UI, de insulina humana NPH e insulinas análogas de ação prolongada.....	38
Tabela 4. Definição da população brasileira com diabetes mellitus tipo 1, cenário epidemiológico estimado.....	40
Tabela 5. Estimativa de população atendida pelo CBAF nadispensação de insulina humana NPH.	40
Tabela 6. População estimada para atendimento pelo CBAF nadispensação de insulina humana NPH, 2019 a 2023.	41
Tabela 7. Pacientes atendidos para dispensação de insulina humana NPH no programa ATEP, 2014 a 2017	41
Tabela 8. População estimada para atendimento pelo programa ATEP nadispensação de insulina humana NPH, 2019 a 2023.....	41
Tabela 9. Estimativa de população em uso de insulina, por tipo de diabetes mellitus, 2019 a 2023	41
Tabela 10. Estimativa populacional para demanda por insulina humana NPH, a partir de dados do SUS, 2019 a 2023	42
Tabela 11. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário epidemiológico estimado.	43
Tabela 12. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário de demanda registrada no SUS.	43
Tabela 13. Características dos estudos incluídos.	58



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	5
2.	APRESENTAÇÃO.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	11
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	11
4.2	Tratamento recomendado	15
5.	A TECNOLOGIA	21
5.1	Descrição.....	21
5.2	Ficha técnica – Insulina Glargina (Gla)	21
5.3	Ficha técnica – Insulina Detemir (Det)	24
5.4	Ficha técnica – Insulina Degludeca (Deg)	26
5.5	Medicamentos disponíveis no Brasil	27
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	29
6.1	Busca por Evidências	29
6.2	Evidência Clínica: Insulina Glargina vs NPH.....	32
6.3	Evidência Clínica: Insulina Detemir vs NPH	34
6.4	Evidência Clínica: Insulina Glargina vs Insulina Detemir	35
6.5	Evidência Clínica: Insulina Glargina vs Insulina Degludeca.....	36
7.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	38
7.1	Características comuns entre os cenários.....	38
7.2	População do cenário epidemiológico estimado	39
7.3	População do cenário de demanda registrada no SUS.....	40
7.4	Resultados.....	42
8.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	44
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	46
10.	IMPLEMENTAÇÃO.....	47
11.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	48
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	50
13.	REFERÊNCIAS.....	51
14.	ANEXO I	56
15.	ANEXO II	58
16.	ANEXO III	66



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das informações obtidas pela Secretaria-Executiva da CONITEC para atendimento da demanda feita pela Secretária Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG), para analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca)

Indicação: Diabetes mellitus tipo 2

Demandante: Secretária Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG)

Introdução: O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocorre como consequência da perda progressiva da produção de insulina pelo pâncreas ou ainda pela resistência à insulina e deficiência na ação desse hormônio. Esta doença, que corresponde a cerca de 90% dos casos de todos os tipos de diabetes, 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. Para o tratamento do DM2 é recomendado um plano terapêutico que vise ao controle glicêmico e a prevenção de complicações crônicas decorrentes da doença, primeiramente por meio de condutas não medicamentosas, como educação em saúde, alimentação saudável, prática de atividade física e cessação do tabagismo, em seguida se inicia a terapia medicamentosa com antidiabético oral. Atualmente estão disponíveis no SUS as insulinas de ação intermediária (insulina NPH) e de ação rápida (insulina regular), além de medicamentos hipoglicemiantes (cloridrato de metformina; glibenclamida e gliclazida). Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis no mercado, as insulinas análogas de ação ultra-rápida (asparte, lispro e glusilina), ação prolongada (glargina, detemir e degludeca), as insulinas bioequivalentes da glargina Lantus® (Basaglar® e Glargilin®), além de pré-misturas que contêm associações entre estas diversas opções.

Pergunta: As insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) são eficazes, seguras e efetivas para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, quando comparadas à insulina NPH?

Evidências científicas: Foram selecionados oito estudos de baixo risco de viés, conforme avaliação feita por meio da ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) e separadas por tipo de comparação. Insulina glargina vs NPH: foram incluídas cinco revisões sistemáticas (RS) com metanálise, sendo que a maioria destas não encontrou diferenças significantes na redução dos níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c) (4 estudos). A insulina glargina foi associada a menores taxas de eventos de hipoglicemia noturna em todos os estudos. Não houve diferença estatística entre os tratamentos para o desfecho de episódios de hipoglicemia grave relatado por três estudos. (23 – 25) Insulina detemir vs NPH: Quatro RS com metanálise foram incluídas nesta comparação. A insulina NPH mostrou uma superioridade significativa sobre a insulina detemir na redução dos níveis de HbA1c relatada em três estudos, de 0,19%, 0,1% e 0,12%. E foi associada a um risco reduzido de hipoglicemia sintomática, de OR: 0,46 (0,35; 0,60) (21) e de OR: 0,69 (0,60;0,80, p<0,01) (24). Para episódios de hipoglicemia noturna houve uma diferença significativa em favor de detemir relatada por três estudos, RR 0,54 (0,24;0,68, p <0,00001), OR: 0,46



(0,38; 0,55, $p < 0,01$) e RR 0,63 (0,52;0,76, $p < 0,00001$) (23-25). Em relação à hipoglicemia total houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para Waught *et al.* (2010) e Horvath *et al.* (2007) a favor do grupo detemir, RR 0,68 (IC 95% 0,54 a 0,86, $p = 0,001$) e de RR 0,82 (0,74; 0,90, $p < 0,0001$), respectivamente. Insulina glargina vs detemir: Foram três RS com metanálise que compararam a eficácia e segurança destas insulinas, para os seguintes desfechos: níveis de HbA1c (03 estudos), episódios de hipoglicemia geral (02 estudos), episódios de hipoglicemia sintomática (01 estudo), episódios de hipoglicemia noturna (03 estudos), episódios de hipoglicemia grave (01 estudo) e qualidade de vida relacionada à saúde (01 estudo). Em todos estes as insulinas glargina e detemir se mostraram estatisticamente semelhantes. Insulina glargina vs degludeca: Foram três RS com metanálise que compararam a eficácia e segurança entre estas insulinas. Para o desfecho de níveis de HbA1c (02 estudos), as insulinas se mostraram semelhantes. A metanálise de Liu *et al.* (2018) demonstrou que a incidência de hipoglicemia total foi menor no grupo de tratamento com degludeca (RR = 0,82, IC 95% = 0,73 a 0,92, $p = 0,001$). Em relação aos episódios de hipoglicemia noturna, dois estudos que avaliaram este desfecho demonstraram resultado favorável a degludeca, RR = 0,74, IC 95% = 0,66 a 0,82, $p < 0,001$ (18) e 0,68 (0,57; 0,82) (20).

Avaliação de impacto orçamentário: Foi considerada a dose diária definida estabelecida pela OMS para todas as tecnologias (40 UI). A difusão das tecnologias foi estimada por mês, por meio de função logarítmica, com difusão de 50% ao final do horizonte temporal de cinco anos. Os preços foram obtidos no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Foram feitos dois cenários populacionais, sendo um a partir de dados epidemiológicos e outro com dados de dispensação pelo SUS e pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular”. No primeiro cenário, o impacto orçamentário incremental em relação à insulina humana NPH varia entre R\$ 18,2 bi (glargina Basaglar®) e R\$ 61,9 bi (degludeca). No segundo, a variação é entre R\$ 3,6 bi (glargina Basaglar) e R\$ 12,3 bi (degludeca).

Experiência internacional: As agências CADTH, NICE, PBAC e SMC recomendam as insulina glargina ou insulina detemir para pacientes que não obtiveram o controle glicêmico e que apresentam hipoglicemia significativa com o tratamento com NPH e antidiabéticos orais. O CADTH recomenda a insulina degludeca para o tratamento de DM1 e DM2 com as seguintes restrições: o reembolso seja semelhante aos de outros insulinas análogas de ação prolongada; - os custos totais com a insulina degludeca não devem exceder o custo do tratamento com o análogo da insulina de ação prolongada menos dispendioso. O SMC também aprovou o uso da insulina degludeca (Tresiba®) para o tratamento de DM1 e DM2 em adultos. E o PBAC rejeitou o pedido de inclusão da insulina degludeca para o tratamento de DM1 e DM2, pois a superioridade de segurança sobre a insulina glargina apresentada pelo demandante não foi adequadamente justificada, e a relação custo-eficácia não foi suportada.

Monitoramento do horizonte tecnológico: As pesquisas apontaram não haver insulinas de ação prolongada novas ou emergentes para DM2 no horizonte tecnológico considerado nesta análise.



Entretanto, em busca complementar foram identificadas quatro insulinas biossimilares à glargina que não possuem registro no Brasil. Não foram identificadas insulinas biossimilares à detemir ou à degludeca em fases 3 ou 4 de pesquisa clínica ou registradas no FDA ou EMA.

Considerações: 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. 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, estas 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. Há de se ponderar a fragilidade em avaliar os eventos de hipoglicemia, devido às divergências nas definições deste desfecho. Esta foi uma limitação presente em todos os estudos incluídos e, por isso, os resultados apresentados neste relatório devem ser tratados com cautela. Além disso, 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. A análise de impacto orçamentário demonstra que o montante de recursos envolvido numa potencial incorporação prejudicaria a sustentabilidade do SUS.

Recomendação preliminar da CONITEC: Na 72ª reunião ordinária da CONITEC, os membros do plenário deliberaram pela 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. Enfatiza-se que, no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, o investimento na educação em saúde do paciente, em programas de promoção de saúde e na mudança de hábitos podem ser mais efetivos para melhorar a qualidade de vida da população. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

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. (1,2)

O diabetes pode ser classificado nas seguintes categorias gerais: (2)

-Diabetes tipo 1 – DM1: ocorre como consequência da destruição auto-imune 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 glicocorticóides, 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. (1-3)

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



comecema surgir. (4) A Organização Mundial de Saúde (OMS) orienta a adoção de uma dieta saudável, a pratica 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. (4)

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. (5,6)

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. (7)

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. (8)

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 internacionaisⁱ. (7)

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. (8,10)

ⁱÉ uma unidade de conta (uma moeda fictícia), que tem o mesmo poder aquisitivo, em um dado país que o dólar americano nos Estados Unidos, em um determinado momento. (9)



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. (11) 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. (4) No Brasil, em 2017, foram 108.587,4 mortes relacionadas ao diabetes (em adultos de 20 à 79 anos de idade). (7)

O diabetes é uma das principais causas de cegueira, insuficiência renal, ataques cardíacos, derrame e amputação de membros inferiores. (12) 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. (5) 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. (12)

Acredita-se que aproximadamente 50% dos pacientes com diabetes desconheçam que tem a doença. (5,7) 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. (1) A *American Diabetes Association* (ADA) propõe critérios para o rastreamento de diabetes (Quadro 1). (2)



Quadro 1. Indicação para rastreamento de diabetes.

Critérios para o teste de diabetes ou pré-diabetes em adultos assintomáticos
<p>1. O teste deve ser considerado para pacientes com sobrepeso (IMC ≥ 25 kg /m² ou ≥ 23 kg /m² em asiáticos e americanos) que tenham um ou mais dos seguintes fatores de risco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - História familiar de diabetes (parente de primeiro grau); - Raça / etnia de alto risco (por exemplo, afro-americanos, latinos, americanos nativos, asiáticos-americanos, nativos das Ilhas do Pacífico); - História de doença cardiovascular; - Hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg ou em terapia para hipertensão); - Nível de colesterol HDL < 35 mg /dL (0,90 mmol /L) e /ou nível de triglicérides > 250 mg /dL (2,82 mmol /L); - Mulheres com síndrome dos ovários policísticos; - Sedentarismo; - Outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (por exemplo, obesidade grave, acantosis nigricans). <p>2. Pacientes com pré-diabetes (HbA1c $\geq 5,7\%$ [39 mmol /mol], IG ou GJA) devem ser testados anualmente.</p> <p>3. As mulheres que foram diagnosticadas com DMG devem fazer testes ao longo da vida pelo menos a cada 3 anos.</p> <p>4. Para todos os outros pacientes, o teste deve começar aos 45 anos de idade.</p> <p>5. Se os resultados forem normais, os testes devem ser repetidos no mínimo em intervalos de 3 anos, com consideração de testes mais frequentes, dependendo dos resultados iniciais e do status de risco.</p>
Triagem baseada em risco para diabetes tipo 2 ou pré-diabetes em crianças e adolescentes assintomáticos em ambiente clínico*
<p>Critério: Excesso de peso (IMC $> 85^{\circ}$ percentil para idade e sexo, peso para altura $> 85^{\circ}$ percentil ou peso $> 120\%$ do ideal para altura).</p> <p>Mais um ou mais fatores de risco adicionais baseados na força de sua associação com o diabetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - História materna de diabetes ou DMG durante a gestação da criança; - História familiar de DM2 em parente de primeiro ou segundo grau; - Raça / etnia (nativo americano, afro-americano, latino-americano, asiático-americano, nativos das Ilhas do Pacífico); - Sinais de resistência à insulina ou condições associadas à resistência à insulina (acantosis nigricans, hipertensão, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos ou pequeno peso ao nascer para a idade gestacional).

HbA1c: hemoglobina glicada; IG: intolerância à glicose; GJA: glicemia de jejum alterada; DMG: diabetes mellitus gestacional; DM2: diabetes tipo 2.

* Menores de 18 anos de idade.

Fonte: ADA, 2018. (2)

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. (1,2)

Quadro 2. Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes.

Categoria	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso[#]	HbA1c (%)
Normoglicemia	$< 100^*$	< 140	-	$< 5,7$
Pré-diabetes ou risco aumentado para diabetes	> 100 a $< 126^{**}$	≥ 140 a $< 200^{***}$	-	$\geq 5,7$ e $< 6,5$
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos de hiperglicemia)	$\geq 6,5$

HbA1c: hemoglobina glicada.

*OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum.

**Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada.

***Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose.

[#] Realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

Fonte: SBD, 2017-18. (1)



4.2 Tratamento recomendado

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.(1)

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. (13)

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. (1)

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. (3)

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) (1). O SUS disponibiliza, na atenção básica, os seguintes medicamentos orais: cloridrato de metformina; glibenclamida e gliclazida, conforme apresentado no quadro abaixo. (6)



Quadro 3. Antidiabéticos orais disponíveis no SUS.

Fármaco (posologia mínima e máxima em mg)	Apresentação disponível no SUS	Mecanismo de ação	Vantagens	Desvantagens	Contraindicação
Sulfonilureias					
Glibenclamida 2,5 a 20 Gliclazida 40 a 320 Gliclazida MR 30 a 120	5mg comprimido 80mg comprimido 30 e 60mg comprimido	Aumento da secreção de insulina	Experiência extensa com os fármacos; Redução do risco de complicações microvasculares; Redução relativamente maior da HbA1c.	Hipoglicemia, distúrbios gastrointestinais, cefaleia, reações cutâneas, distúrbios hepáticos, alterações hematológicas, aumento de peso.	Gravidez, insuficiência renal ou hepática.
Biguanidas					
Cloridrato de metformina	500, 800 e 850 mg comprimido	Redução da produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	Experiência extensa com o fármaco; Redução relativamente maior da HbA1c; Diminuição de eventos cardiovasculares; Prevenção de DM2; Melhora do perfil lipídico; Diminuição do peso.	Hipotensão postural, hipertensão de rebote na retirada, sedação, distúrbio do sono, cefaleia, vertigens e tonturas, depressão, sinais e sintomas psicóticos, diminuição da libido, xerostomia, hepatotoxicidade, anemia hemolítica, febre. Deficiência de vitamina B12; Risco de acidose láctica (raro).	Gravidez, insuficiência renal (TFG <30 mL/min/1,73m ²), insuficiências hepática, cardíaca ou pulmonar e acidose grave.

HbA1c: hemoglobina glicada; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Fonte: adaptado SBD, 2017-18. (1)

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. (14)

Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis no mercado, as insulinas análogas de ação ultra-rápida (asparte, lispro e glusilina), 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 ultra longa. As principais características dos perfis de ação das preparações são apresentadas na Figura 1 e no Quadro 4.

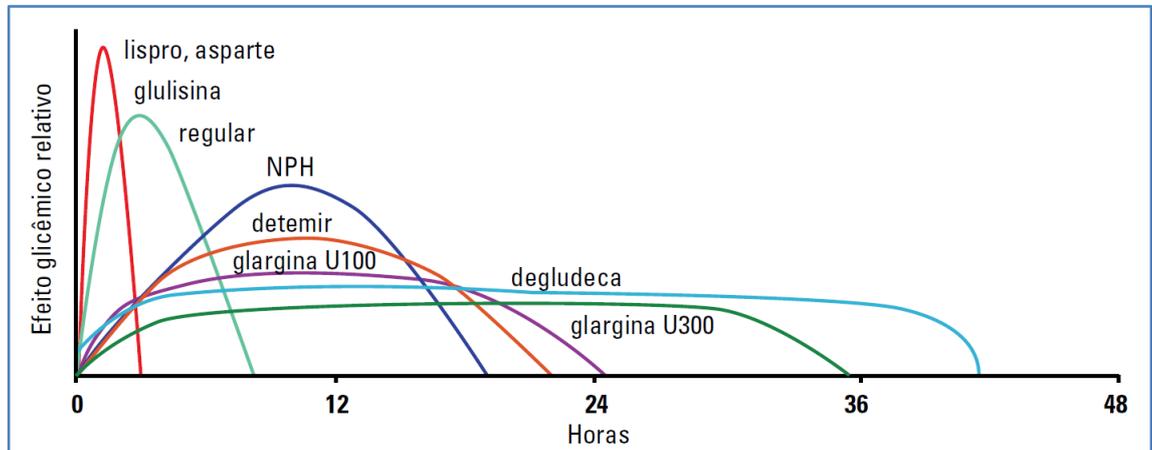


Figura 1. Perfis de ação das diferentes insulinas e insulinas análogas.

Fonte: SBD, 2018. (15)

Quadro 4. Propriedades farmacocinéticas das insulinas e análogos.

INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
Longa duração			
glargina 100 UI/mL (Lantus®)	2-4 h	Não apresenta	20-24 h
detemir (Levemir®)	1-3 h	6-8 h	18-22 h
Ação ultra longa			
glargina 300 UI/mL (Toujeo®)	6 h	Não apresenta	36 h
degludeca (Tresiba®)	21-41 min	Não apresenta	42 h
Ação intermediária			
insulina NPH	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Ação rápida			
insulina regular	0,5-1 h	2-3 h	5-8 h
Ação ultrarrápida			
asparte (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Pré-misturas			
70% NPH+30% R (Humulin® 70/30)	0,5-1 h	3-12 h (duplo)	10-16 h
75% NPL+25% lispro (Humalog® Mix 25)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
50% NPL+50% lispro (Humalog® Mix 50)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
70% NPA+30% asparte (NovoMix® 70/30)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
NPH = protamina neutra hagedorn; NPL = protamina neutra lispro; NPA = protamina neutra asparte.			

Fonte: SBD, 2018. (15)



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 sulfoniluréias ou insulina. Caso novamente o paciente não alcance o controle glicêmico por meio de mudanças no estilo de vida, fazendo o uso de metformina, sulfoniluréias e insulina, recomenda-se intensificar a insulinoterapia. O tratamento com insulina deve ser pleno ou temporário, sendo restrito aos os casos com glicemia > 300mg/dL (Figura 2). (3)

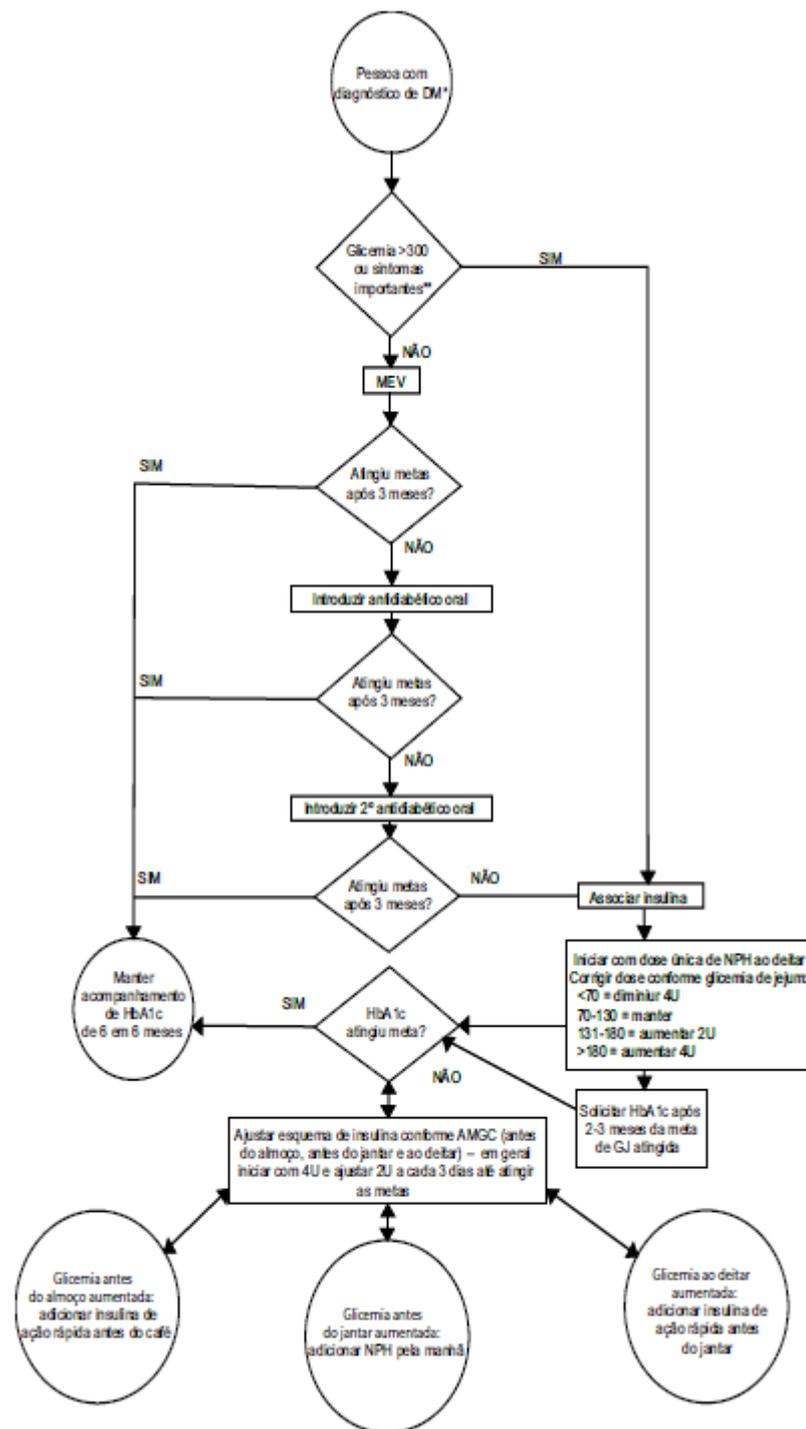


Figura 2. Fluxograma de tratamento do diabetes tipo 2 no SUS.

* Introduzir cloridrato de metformina ao diagnóstico para pessoas com sobrepeso e obesas.

** Quando há o diagnóstico, nessa situação, a insulinoiterapia deve ser plena e pode ser temporária.

AMGC – automonitorização da glicemia capilar.

Fonte: Brasil, 2013 (4).

A SBD recomenda a realização de testes de automonitorização da glicemia (AMG) de forma frequente e a contagem de carboidratos antes da 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. (15)

Quadro 5. Frequência de testes de automonitorização da glicemia recomendado pela SBD, 2018.

FREQUÊNCIAS SUGERIDAS DE TESTES DE GLICEMIA CONFORME A CONDIÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE	
CONDIÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA DE TESTES
NECESSIDADE MAIOR DE TESTES	PERFIL GLICÊMICO: 6 TESTES POR DIA, EM 3 DIAS NA SEMANA, DURANTE 2 SEMANAS
<ul style="list-style-type: none">• Início do tratamento.• Ajuste da dose do medicamento.• Mudança de medicação.• Estresse clínico e cirúrgico (infecções, cirurgias etc.).• Terapias com drogas diabetogênicas (corticosteroides).• Episódios de hipoglicemia graves.• A1C elevada com glicemia de jejum normal.	<ul style="list-style-type: none">• Testes pré-prandiais: antes do café da manhã, do almoço e do jantar.• Testes pós-prandiais: 2 horas após o café, o almoço e o jantar.• Testes adicionais para paciente do tipo 1 ou 2 usuário de insulina:<ul style="list-style-type: none">- na hora de dormir.- de madrugada (3 horas da manhã).
NECESSIDADE MENOR DE TESTES	FREQUÊNCIA VARIÁVEL*
<ul style="list-style-type: none">• Condição clínica estável. Baixa variabilidade nos resultados dos testes, com A1C normal ou quase normal.	<ul style="list-style-type: none">• Tipo 1 ou 2 usuário de insulina: pelo menos dois testes por dia em diferentes horários.• Tipo 2: pelo menos dois testes por semana, em diferentes horários.
*De acordo com o grau de controle glicêmico. É recomendável o aconselhamento médico.	

Fonte: SBD, 2018. (15)



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

As insulinas análogas de ação prolongada são resultantes de mudanças estruturais na molécula de insulina humana, obtida a partir da tecnologia do DNA-recombinante, com o objetivo de estender a duração do efeito e diminuir a variação intra-individual. (16) No mercado brasileiro existem quatro modalidades de apresentações comerciais de insulina:

- 1) insulinas humanas isoladas;
- 2) insulinas humanas em pré-mistura;
- 3) análogos de insulina humana isolados;
- 4) análogos bifásicos ou pré-mistura de insulina humana.

O enfoque deste relatório é sobre as insulinas análogas humanas isoladas, que são resultado de alterações realizadas na molécula de insulina humana por meio de uma adição na molécula original (Figura 3). (15)

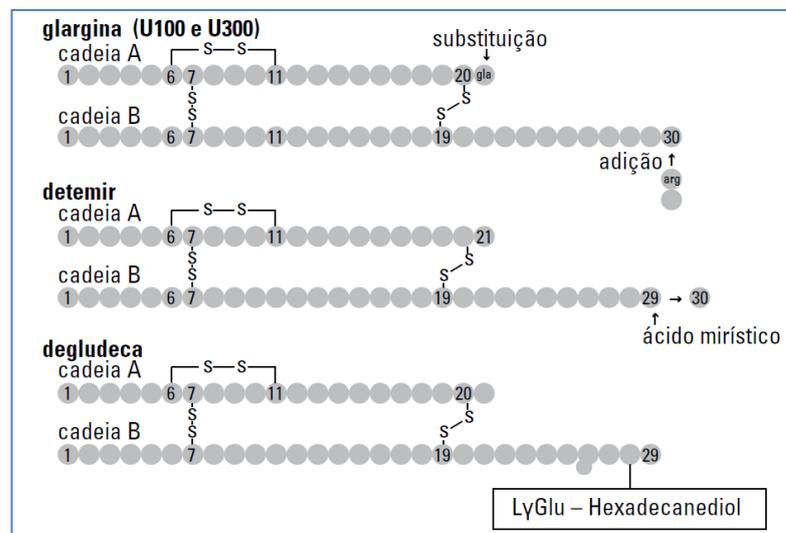


Figura 3. Alterações na molécula de insulina humana para a produção de insulinas análogas.

Fonte: SBD, 2018. (15)

5.2 Ficha técnica – Insulina Glargina (Gla)

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Insulina Glargina.

Nome comercial: Basaglar®, Glargilin®, Lantus®, Toujeo® e Veluxus®.



Detentor do registro: Eli Lilly do Brasil LTDA (Basaglar®); Biomm AS (Glargilin®); Sanofi-Aventis Farmaceutica LTDA (Lantus® e Toujeo®) e Medley Farmacêutica LTDA (Veluxus®).

Fabricante: Lilly France SAS (Basaglar®); Biomm AS (Glargilin®); Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Lantus® e Toujeo®) e Medley Farmacêutica LTDA (Veluxus®).

Indicação aprovada na Anvisa: Para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 e 2 em adultos que necessitam de insulina basal (ação prolongada) para o controle da hiperglicemia. As insulinas Basaglar®, Lantus® e Veluxus® são indicadas para crianças com 2 anos de idade também. Até o momento a bula do Glargilin® não está registrada pela Anvisa.

Indicação proposta pelo demandante: Para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

Posologia e Forma de Administração: Basaglar® e Lantus® para pacientes não tratados previamente com insulina: Inicialmente até 10 unidades (ou 0,2 unidades/kg) subcutânea uma vez ao dia, na mesma hora todos os dias. Ajuste de acordo com as necessidades metabólicas individuais, medidas de glicose no sangue e objetivos do tratamento. Toujeo® para pacientes não tratados previamente com insulina: Inicialmente 0,2 unidades/kg subcutânea uma vez ao dia; ajustar a dose não mais do que a cada 3 a 4 dias com base nas medições de glicose no sangue e objetivos da terapia; o efeito máximo de diminuição da glicose pode levar 5 dias. (16)

Em regimes de injeção basal em bolus, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Para reduzir o risco de hipoglicemia, quando os pacientes são transferidos de insulina glargina 300 U/mL uma vez ao dia, para de 100U/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada insulina glargina de 100 U/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 U/ml que será descontinuada. Quando ocorrer a troca de insulina glargina 100 U/mL para de 300 U/mL, este pode ser feito de unidade-a-unidade, mas uma dose maior de insulina glargina 300 U/mL (aproximadamente 10-18%) pode ser necessária para alcançar os intervalos alvo dos níveis de glicose no plasma. (16)

Contraindicações: Hipoglicemia e hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer componente do produto. (16)

Precauções:

- Administração: Não administrar por via intravenosa ou em uma bomba de insulina, devido ao aumento do risco de hiperglicemia grave (Basaglar® e Lantus®). (16)
- Administração: Não diluir ou misturar com qualquer outro produto ou solução de insulina, pois isso pode alterar a farmacocinética e farmacodinâmica (Lantus®). (16)



- Cardiovascular: a retenção de líquidos, que pode precipitar ou agravar a insuficiência cardíaca, pode ocorrer, particularmente quando usada em combinação com uma tiazolidiniona; monitorização recomendada e redução da dose ou descontinuação pode ser necessária (Basaglar®, Lantus® e Toujeo®). (16)
- Idosos: aumento do risco de hipoglicemia, que pode ser difícil de reconhecer nessa população; ser conservador na dose inicial, nos incrementos de dose e na dose de manutenção (Basaglar® e Lantus®). (16)
- Endócrino e Metabólico: Hiperglicemia ou hipoglicemia podem ocorrer; monitorização recomendada (Toujeo®). (16)
- Endócrino e Metabólico: Hipoglicemia severa tem sido relatada, com risco aumentado com controle glicêmico intensivo, mudanças na ingestão de alimentos, local de injeção ou exercício, e com medicações concomitantes, e a recuperação pode ser retardada devido a efeitos prolongados (Lantus®); maior monitoramento recomendado para pacientes de maior risco (Basaglar®). (16)
- Endócrino e Metabólico: Hipoglicemia prolongada pode ocorrer se usada durante períodos de rápido declínio da função hepática ou renal; uso não recomendado (Lantus®). (16)
- Endócrino e Metabólico: A hipocalcemia pode ocorrer e pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular ou morte; monitoramento recomendado (Basaglar®, Lantus® e Toujeo®). (16)
- Hepática: A insuficiência hepática pode reduzir as necessidades de insulina; monitoramento recomendado e ajuste de dose pode ser necessário (Basaglar® e Lantus®). (16)
- Imunológico: Foram notificadas reações alérgicas, incluindo anafilaxia, com produtos de insulina; interromper o uso (Basaglar®, Lantus® e Toujeo®). (16)
- Alterações no Produto da Insulina: Alterações na força da insulina, fabricante, tipo ou método de administração podem afetar o controle glicêmico; ajustes de dosagem podem ser necessários e um monitoramento aumentado é recomendado (Basaglar® e Lantus®). (16)
- Erros de medicação: Foram relatados erros inadvertidos, especialmente com insulinas de ação rápida; verifique o rótulo do produto antes da injeção (Basaglar® e Lantus®). (16)
- Renal: A insuficiência renal pode reduzir as necessidades de insulina; monitoramento recomendado e ajuste de dose pode ser necessário (Basaglar® e Lantus®). (16)

**Eventos adversos:**

- Eventos comuns: Dermatológico: dor no local da injeção (2,7%), prurido, erupção cutânea. Endócrino Metabólico: hipoglicemia (5,5% a 6,6%), lipodistrofia, hipoglicemia noturna (17% a 36%). Respiratório: nasofaringite (6 a 16%). Outros: doença infecciosa (17% a 24%). (16)
- Eventos graves: Cardiovascular: edema. Metabolismo endócrino: hiperglicemia, hipoglicemia, hipoglicemia grave (adultos, 0,4% a 10,6%; pediátrico, 23%), hipocalcemia. Imunológico: reação de hipersensibilidade. Outros: retenção de líquidos corporais, câncer de mama. (16)

5.3 Ficha técnica – Insulina Detemir (Det)

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Insulina Detemir.

Nome comercial: Levemir®

Detentor do registro: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA.

Fabricante: Novo Nordisk A/S.

Indicação aprovada na Anvisa: Para o tratamento de diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano.

Indicação proposta pelo demandante: Para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

Posologia e Forma de Administração:

- Para pacientes não controlados com antidiabéticos orais: Inicialmente usa-se 10 unidades (ou 0,1 a 0,2 unidades/kg) subcutâneo uma vez ao dia (à noite) ou divididas em um regime duas vezes ao dia. (16)
- Para pacientes não controlados com medicamentos agonista do receptor do peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1): Inicialmente utiliza-se 10 unidades subcutâneo uma vez ao dia (à noite). (16)
- Para pacientes que estão mudando de terapia: conversão de insulina glargina e insulina NPH em insulina detemir numa base de unidade para unidade; individualizar a dosagem com base na resposta clínica; administração subcutânea uma vez por dia com a refeição da noite ou ao deitar; ou dividida em 2 doses iguais administradas com a refeição da noite, ao deitar, ou 12 horas após a dose da manhã; usar insulina de ação rápida ou curta para a necessidade de insulina diária restante; individualizar a dosagem com base na resposta clínica. (16)
- Em todos os casos acima, individualizar a dosagem com base na resposta clínica. (16)



Contraindicações: Hipersensibilidade à insulina detemir ou a qualquer um dos seus excipientes. (16)

Precauções:

- Administração: Não use com bombas de infusão de insulina. (16)
- Cardiovascular: A retenção de fluidos relacionada à dose pode ocorrer com terapia concomitante com medicamentos agonistas de receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR) e terapia com agonistas gama, potencialmente levando a insuficiência cardíaca nova ou agravada; recomenda-se a monitorização e pode ser necessário reduzir a dose ou interromper a terapêutica. (16)
- Alterações na terapia: Alterações na força da insulina, fabricante, tipo ou método de administração podem exigir ajuste de dose; monitorização recomendada. (16)
- Endócrino e metabólico: Não administrar por via intravenosa ou via intramuscular devido ao aumento do risco de hipoglicemia grave. (16)
- Endócrino e metabólico: Hipoglicemia foi relatada; aumento do risco com controle glicêmico intensivo, mudanças na ingestão de alimentos, no local da injeção ou no exercício e com medicações concomitantes. (16)
- Endócrino e metabólico: A recuperação da hipoglicemia pode ser retardada devido a efeitos prolongados. (16)
- Hepática: A insuficiência hepática pode reduzir as necessidades de insulina; monitorização rigorosa recomendada e ajuste de dose pode ser necessário. (16)
- Imunológico: Pode ocorrer reação alérgica grave, incluindo anafilaxia. (16)
- Renal: A insuficiência renal pode reduzir as necessidades de insulina; monitorização rigorosa recomendada e ajuste de dose pode ser necessário. (16)
- População especial: Idosos correm maior risco de hipoglicemia; ser conservador na dose inicial, nos incrementos de dose e na dose de manutenção. (16)

Eventos adversos:

- Eventos comuns: Dermatológico: reação no local da injeção, leve. Metabolismo endócrino: hipoglicemia (adulto, 9,2% a 88,4%; pediátrico, 93,1% a 94,9%). Neurológico: dor de cabeça (adultos, 6,5%). Respiratório: faringite (adulto, 9,5%; pediátrico, 17,2%), infecção do trato respiratório superior (adulto, 12,5% a 26,7%; pediátrico, 35,8%). (16)



- Eventos graves: Endócrino Metabólico: hipoglicemia grave (adulto, 5% a 8,7%; pediátrico, 1,7% a 15,9%). Imunológico: reação de hipersensibilidade. (16)

5.4 Ficha técnica – Insulina Degludeca (Deg)

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Insulina Degludeca.

Nome comercial: Tresiba®.

Detentor do registro: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA.

Fabricante: Novo Nordisk A/S

Indicação aprovada na Anvisa: Para o tratamento do diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano.

Indicação proposta pelo demandante: Para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

Posologia e Forma de Administração:

- Adultos não tratados previamente com insulina: Dose inicial de 10 unidades subcutânea uma vez por dia. Para os que estão em uso de insulina: mantêm a mesma dose unitária que a dose unitária total diária de insulina de ação longa ou intermediária. Dose de manutenção, administrar via subcutânea uma vez por dia a qualquer hora do dia. (16)

- Crianças de 1 ano ou mais em uso de insulina: Iniciar com 80% da dose unitária diária de insulina de ação longa ou intermediária, administrar via subcutânea uma vez ao dia na mesma hora todos os dias. (16)

- Tanto adultos como crianças devem ajustar a dose a cada 3 ou 4 dias de acordo com os efeitos clínicos. (16)

Contraindicações: Durante episódios de hipoglicemia e hipersensibilidade à insulina degludeca ou a qualquer componente do produto. (16)

Precauções:

- Cardiovascular: A retenção de líquidos relacionada à dose pode ocorrer com o uso concomitante de tiazolidinedionas e pode causar ou exacerbar a insuficiência cardíaca congestiva; monitorização recomendada e redução da dose ou descontinuação podem ser necessárias. (16)



- Endócrino e metabólico: Alterar tipo de insulina, fabricante, tipo ou método pode afetar o controle glicêmico; monitorização recomendada. (16)
- Endócrino e metabólico: A hipoglicemia foi relatada e pode levar a convulsões ou morte; aumento do risco com mudanças no padrão alimentar, mudanças na atividade física ou mudanças na medicação concomitante; monitorização recomendada. (16)
- Endócrino e metabólico: A hipocalemia pode ocorrer e pode levar à paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte; monitorização recomendada. (16)
- Compromisso hepático: Aumentar a monitorização da glicose no sangue e ajustar a dose conforme necessário. (16)
- Imunológico: Podem ocorrer reações alérgicas generalizadas graves, potencialmente fatais, incluindo anafilaxia; interromper o uso. (16)
- Erro de medicação: Misturas acidentais entre produtos de insulina basais e outras insulinas foram relatadas; verifique sempre o rótulo antes da injeção. (16)
- Neurológico: A hipoglicemia pode afetar a capacidade de concentração e o tempo de reação. (16)
- Compromisso renal: Aumentar a monitorização da glicose no sangue e ajustar a dose conforme necessário. (16)

Eventos adversos:

- Eventos comuns: Dermatológico: reação no local da injeção (3,8%). Gastrointestinais: diarreia (6,3%), gastroenterite (5,1%). Neurológico: dor de cabeça (8,8% a 11,8%). Respiratório: nasofaringite (12,9% a 23,9%), sinusite (5,1%), infecção respiratória alta (8,4% a 11,9%). (16)
- Eventos graves: Cardiovascular: edema, insuficiência cardíaca. Metabolismo endócrino: hipoglicemia (diabetes tipo 1, 93% a 99,4%; diabetes tipo 2, 28,5% a 80,9%), hipocalemia. Imunológico: reação de hipersensibilidade. (16)

5.5 Medicamentos disponíveis no Brasil

A tabela abaixo apresenta os medicamentos contendo insulinas análogas de ação prolongada disponíveis no Brasil.



Tabela 1. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo insulinas análogas de ação prolongada.

PRINCÍPIO ATIVO	EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO – CNPJ	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	REGISTRO	DATA DO REGISTRO	VENCIMENTO DO REGISTRO
INSULINA GLARGINA	ELI LILLY DO BRASIL LTDA - 43.940.618/0001-44	BASAGLAR®*	100 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL, solução injetável.	112600194	17/05/2017	05/2022
INSULINA GLARGINA	BIOMM SA - 04.752.991/0001-10	GLARGILIN®*	100 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL e frasco de vidro de 10mL, solução injetável.	133480001	09/07/2018	07/2023
INSULINA GLARGINA	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	LANTUS®	100 e 300 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL e 1,5mL ou frasco de vidro de 10mL, solução injetável.	113000285	10/11/2000	11/2020
INSULINA GLARGINA	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	TOUJEO®	300 unidades por mL, em carpule de vidro de 1,5mL, solução injetável.	113001154	22/06/2015	06/2020
INSULINA GLARGINA	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA - 10.588.595/0007-97	VELUXUS®	100 e 300 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL e 1,5mL ou frasco de vidro de 10mL, solução injetável.	183260001	17/11/2014	08/2020
INSULINA DETEMIR	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	LEVEMIR®	100 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL, solução injetável.	117660019	14/02/2005	02/2020
INSULINA DEGLUDECA	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	TRESIBA®	100 e de 200 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL, solução injetável.	117660029	17/02/2014	02/2019

Fonte: ANVISA. (17)

*Biossimilar da insulina Lantus®, pela via de comparabilidade.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS por meio do Ofício nº 017/2018/SEC/SES, solicitando a reanálise da Recomendação nº 103/2014 da Conitec, que decidiu pela não incorporação das insulinas análogas de ação prolongada (glargina e detemir).

6.1 Busca por Evidências

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas atualmente disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança relacionadas ao uso das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de DM2. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação se encontra no quadro abaixo.

Tabela 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes com DM2.
Intervenção	Insulinas análogas de ação prolongada: Glargina, detemir e degludeca.
Comparadores	Insulina NPH.
(Outcomes) Desfechos	- Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c); - Episódios de hipoglicemia sintomática, grave e noturna; - Eventos adversos; - Qualidade de vida;
(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise.

Pergunta: As insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) são eficazes, seguras e efetivas para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, quando comparadas à insulina NPH?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs, *Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) foram identificadas 165 publicações. Os termos utilizados para a busca encontram-se no Anexo I. Todas as buscas foram realizadas sem restrição de idioma e data de publicação.

Os critérios de inclusão dos estudos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou de estudos observacionais, nos quais um dos análogos de ação prolongada fosse utilizado para o tratamento de pacientes com DM2. Para os estudos com a insulina degludeca foram considerados também *Post hoc* metanálises.



Foram excluídos estudos que apresentassem os resultados agrupados para pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, que utilizassem a terapia conjunta com antidiabéticos orais ou pré-misturas em apenas um dos braços de comparação e que não separasse os dados por tipo de insulina. As revisões que incluíssem estudos já contemplados em RS mais recentes foram excluídas, a fim de evitar sobreposição de dados.

Logo, com base nos critérios de elegibilidade citados acima e nos critérios estabelecidos no acrônimo PICO, foram selecionados os seguintes estudos: Liu et al. (2018); Freemantle et al. (2016); Russell-Jones et al. (2015); Pontiroli et al. (2012); Swinnen et al. (2011); Waught et al., (2010); Monami et al. (2008) e Horvath et al. (2007) (Figura 4). As características destes estudos são apresentadas no Anexo II. (18-25)

Os estudos excluídos após a leitura do texto completo são descritos no Anexo III, bem como o motivo de exclusão.

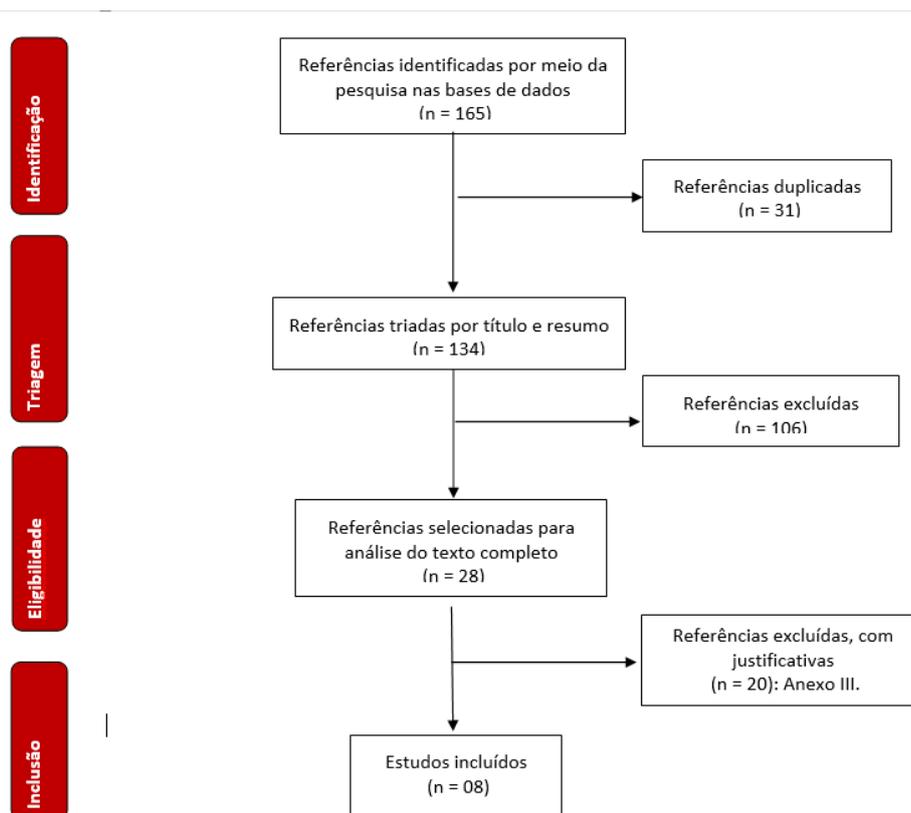


Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências.

Os estudos selecionados foram avaliados quanto a sua qualidade metodológica utilizando as ferramentas *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS). Esta ferramenta avalia o risco global de viés, que é classificado em baixo, alto e incerto, conforme a figura abaixo



demonstra. (26) Os estudos incluídos apresentaram em sua maioria baixo risco de viés (Figura 5), sendo que as principais limitações estavam relacionadas aos seguintes fatores:

- Diferentes definições de hipoglicemia nos estudos incluídos;
- Auto-relato de episódios hipoglicêmicos;
- Viés de publicação;
- Não avaliou a qualidade dos estudos incluídos;
- Não especifica o tipo de antidiabético oral e pré-mistura utilizados em cada braço de tratamento;
- Os estudos incluídos eram abertos;
- Presença de conflito de interesses;
- Alto risco de viés dos estudos incluídos nas revisões.

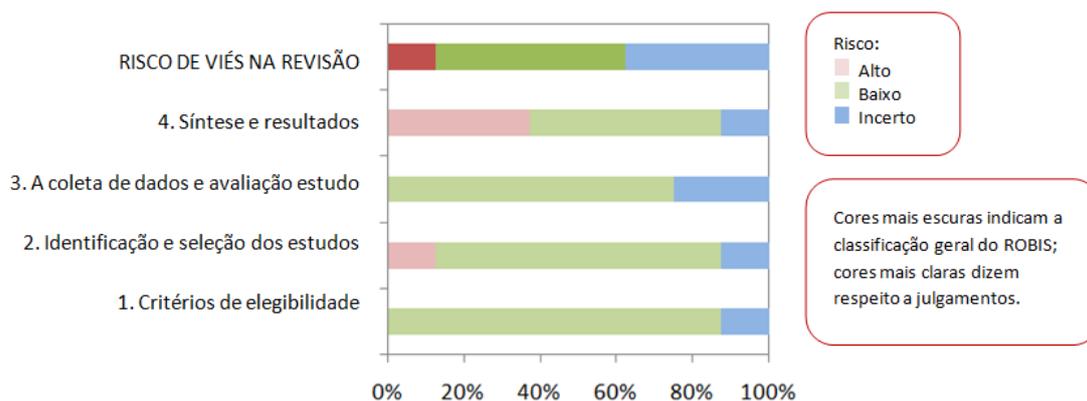


Figura 5. CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Foram incluídas sete revisões sistemáticas com metanálise e um estudo de *Post hoc* metanálise. A figura abaixo apresenta as comparações realizadas em cada estudo. Observa-se que não foram encontradas revisões sistemáticas que comparassem a insulina degludeca com a insulina de NPH e com a insulina detemir. (Figura 6)

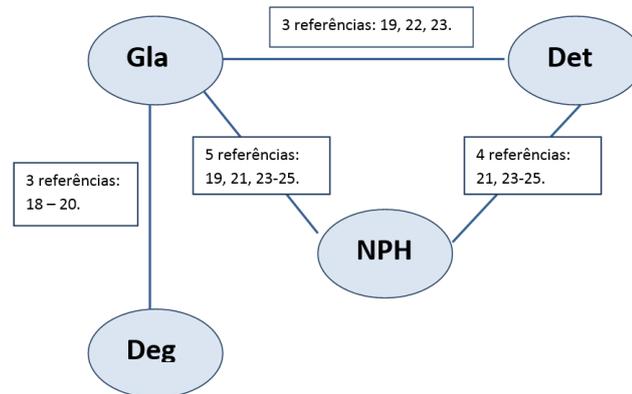


Figura 6. DIAGRAMA DAS COMPARAÇÕES.

6.2 Evidência Clínica: Insulina Glargina vs NPH

Dentre os estudos incluídos, cinco revisões sistemáticas com metanálise compararam a eficácia e segurança da insulina glargina com a insulina NPH. Os principais resultados foram agrupados por desfechos e são descritos abaixo.

Níveis de hemoglobina A glicosilada- média das diferenças dos níveis de HbA1c (%)

Dos cinco estudos que avaliaram este desfecho apenas Pontiroli et al. (2012) encontraram uma diferença por significativa nos níveis de HbA1c, favorecendo a insulina glargina [0,15 (IC: 0,31; 0,00)]. (21)

Revisão sistemática com metanálise de rede de 41 ECR não encontrou diferenças significantes nos níveis de HbA1c tanto para os grupos que faziam o uso de insulino terapia concomitante com antidiabéticos orais [0,01 (IC: -0,28; 0,32)] como para os grupos que faziam o uso das insulinas sozinhas [0,01 (ICr: -0,14; 0,16)]. (19)

Em análises separadas, realizadas por Horvath et al. (2007), em um grupo de estudos para os quais dados relevantes estavam disponíveis e outro com valores agrupados para o desvio padrão, não houve diferença significativa entre as insulinas glargina e NPH [0,05 (IC: -0,08 a 0,17; P = 0,41) e -0,00 (IC: -0,10 a 0,09; P = 0,43)], respectivamente. (25)

Corroboram com estes achados, os estudos de Waught et al. (2010) e Monami et al. (2008), por não apresentarem diferenças significantes de alteração dos níveis de HbA1c entre os grupos de tratamento. (23,24)



Episódios de Hipoglicemia sintomática

Para este desfecho, a maioria dos estudos apresentou resultados estatisticamente significantes a favor da insulina glargina, *odds ratio* (OR): 0,76 (0,65; 0,88); RR 0,80 (0,68; 0,93, $p < 0,004$); OR: 0,69 (0,60; 0,80, $p < 0,01$) e risco relativo (RR): 0.84 (0,75; 0,95). (21,23-25) Apenas Freemantle et al. (2016) não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, RR: 1.10 (0,68; 1,89). (19)

Episódios de Hipoglicemia noturna

A insulina glargina foi associada a menores taxa de eventos de hipoglicemia noturna/ paciente/ ano nos estudos de Freemantle et al. (2016) e Pontiroli et al. (2012), 0,18 (0,05; 0,55) e -0,54 (-0,73; -0,35) respectivamente. (19,21) E, da mesma forma, Waught et al. (2010), Monami et al. (2008) e Horvath et al. (2007) apresentaram uma diferença significativa em favor do grupo glargina, RR 0,54 (0,43; 0,69, $p < 0,00001$), OR: 0,46 (0,38; 0,55, $p < 0,01$) e RR 0,66 [0,55; 0,80]. (23 -25)

Episódios de Hipoglicemia grave

A insulina glargina foi associada a um número menor de episódios de hipoglicemia grave no estudo de Pontiroli et al. (2012), -0,07 (-0,13; -0,02). (21) Nos demais estudos não houve diferença estatística entre os tratamentos (Figura 7). (23 – 25)

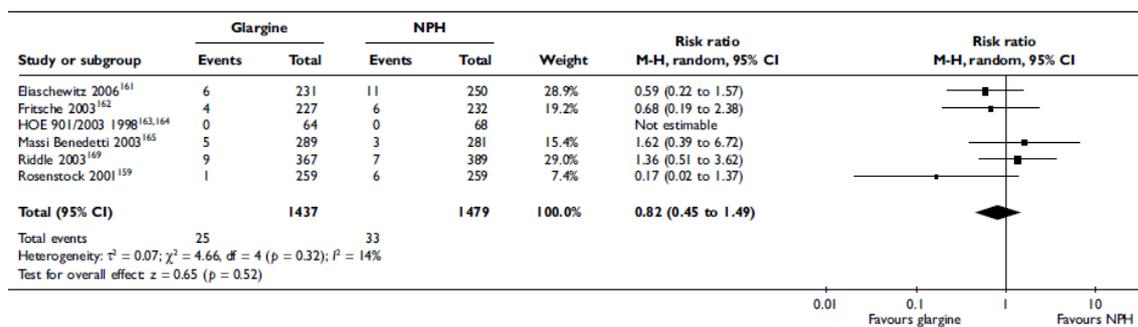


Figura 7. Hipoglicemia severa glargina versus NPH. (23)

Episódios de Hipoglicemia total

Em relação à hipoglicemia total não houve diferença estatística entre os tratamentos para Monami et al. (2008). (24) Já na metanálise de Waught et al. (2010) houve diferença significativa no número de pacientes que relataram qualquer tipo de hipoglicemia a favor do grupo glargina, RR 0,89 (0,83; 0,96, $p = 0,002$). (23)



Eventos adversos

Na revisão sistemática de Waught et al. (2010) houve dois estudos que relatam eventos adversos. A maioria estava relacionada a reações no local da injeção e reações alérgicas, mas não houve diferença significativa entre os grupos. (23)

6.3 Evidência Clínica: Insulina Detemir vs NPH

Dentre os estudos incluídos, quatro revisões sistemáticas com metanálise compararam a eficácia e segurança da insulina detemir com a insulina NPH. Os principais resultados são descritos abaixo.

Níveis de hemoglobina A glicosilada (HBA1c) - média das diferenças dos níveis de HBA1c (%)

A insulina NPH mostrou uma superioridade significativa sobre a insulina detemir na redução dos níveis de HbA1c nos estudos de Pontiroli et al. (2012), Monami et al. (2008) e Horvath et al. (2007), de 0,19%, 0,1% e 0,12% respectivamente. (21, 24, 25) No entanto, Waught et al. (2010) não encontraram diferenças significantes entre os grupos. (Figura 8)

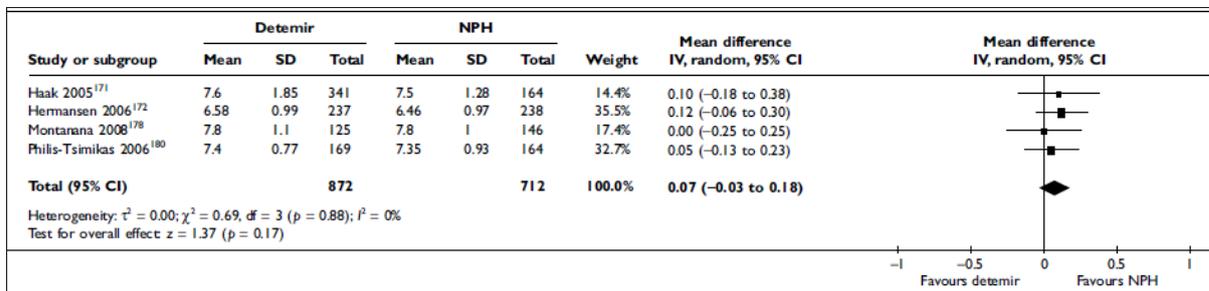


Figura 8. NÍVEIS DE HBA1C DE DETEMIR VERSUS NPH. (23)

Episódios de Hipoglicemia sintomática

Pontiroli et al. (2012) e Monami at al. (2008) identificaram que a insulina detemir está associada a um risco reduzido de hipoglicemia sintomática, de OR: 0,46 (0,35; 0,60) e de OR: 0,69 (0,60;0,80, $p < 0,01$), respectivamente. (21, 24)

Episódios de Hipoglicemia noturna

A insulina detemir foi associada a menores taxa de eventos de hipoglicemia noturna/ paciente/ ano, -0,97 (-1,22; -0,72). (21) Os estudos de Waught et al. (2010), Monami at al. (2008) e Horvath et al. (2007) apresentaram uma diferença significativa em favor do grupo detemir,



RR 0,54 (0,24;0,68, $p < 0,00001$), OR: 0,46 (0,38; 0,55, $p < 0,01$) e RR 0,63 (0,52;0,76, $p < 0,00001$). (23 -25)

Episódios de Hipoglicemia grave

Nas metanálises para hipoglicemia grave não houve diferença significativa no número de pacientes com hipoglicemia grave no grupo detemir em comparação com insulina NPH RR 0,59 (IC 95% 0,15;2,24). (23) Enquanto, Horvath et al. (2007) demonstraram que está associação é significativa, favorecendo a insulina detemir, OR: 0,50 (0,18; 1,38, $p = 0,005$). (25)

Episódios de Hipoglicemia total

Em relação à hipoglicemia total houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para Waught et al. (2010) e Horvath et al. (2007) a favor do grupo detemir, RR 0,68 (IC 95% 0,54 a 0,86, $p = 0,001$) e de RR 0,82 (0,74; 0,90, $p < 0,0001$), respectivamente. (23, 25)

6.4 Evidência Clínica: Insulina Glargina vs Insulina Detemir

Foram três revisões sistemáticas com metanálise que compararam a eficácia e segurança entre as insulinas glargina e detemir. Os principais resultados foram agrupados por desfechos e são descritos abaixo.

Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c)

A diferença média no nível de HbA1c entre a insulina glargina e a insulina detemir não foi estatisticamente significativa nos três estudos que avaliaram este desfecho. Freemantle et al. (2016) e Swinnen et al. (2011) encontraram valores semelhantes, -0,08 (-0,40; 0,24) e 0,08% (-0,10 a 0,27), respectivamente. (19, 23)

Episódios de hipoglicemia geral (qualquer tipo de hipoglicemia)

Swinnen et al. (2011) e Waught et al. (2010) não encontraram diferença significativa entre as duas insulinas para o risco relativo de ter pelo menos um evento hipoglicêmico, 0,98 (0,92; 1,05, $p = 0,42$) e 0,94 (IC 95% 0,71; 1,25), respectivamente. (22, 23)

Episódios de hipoglicemia sintomática

Apenas um estudo avaliou este desfecho, e não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com DM2 em terapia com antidiabético oral e as insulinas glargina e detemir, RR: 0,63 (0,19; 2,00). (19)



Episódios de Hipoglicemia noturna

Freemantle et al. (2016), Swinnen et al. (2011) e Waught et al. (2010) não encontraram diferença significativa entre as insulinas glargina e detemir, para o risco relativo de ter episódios de hipoglicemia noturna, 0,52 (0,19; 1,36); 1,02 (0,90; 1,16) e 1,05 (IC 95% 0,69; 1,58) respectivamente. (19, 22, 23)

Episódios de hipoglicemia grave

Somente Swinnen et al. (2011) avaliou este desfecho, demonstrando que tanto o risco relativo como a razão da taxa de hipoglicemia grave não foram estatisticamente significativamente entre as insulinas detemir e glargina: 0,82 (IC 95% 0,51; 1,32, p = 0,94) e 0,88 (IC 95% 0,59; 1,30, p = 0,84), respectivamente.

Qualidade de vida relacionada à saúde

Apenas um estudo incluído na revisão sistemática de Swinnen et al. (2011) relatou resultados sobre qualidade de vida relacionada à saúde, não demonstrando diferenças na qualidade de vida relacionada à saúde entre os grupos de tratamento. (22)

6.5 Evidência Clínica: Insulina Glargina vs Insulina Degludeca

Foram três revisões sistemáticas com metanálise que compararam a eficácia e segurança entre as insulinas glargina e degludeca. Os principais resultados foram agrupados por desfechos e são descritos abaixo.

Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c) - média das diferenças dos níveis de HbA1c (%)

Metanálise com dez ECR demonstrou que não há diferença entre as insulinas glargina e degludeca em relação a alteração nos níveis de HbA1c, diferença média 0,04 (-0,00; 0,07, p = 0,19). (18) Da mesma forma Freemantle et al. (2016) não encontraram diferenças significantes para esta comparação, -0,12 (-0,42; 0,20). (19)

Episódios de hipoglicemia geral (qualquer tipo de hipoglicemia)

A insulina degludeca foi associada a uma incidência menor de hipoglicemia total comparada a insulina glargina, RR = 0,82 (IC 95%: 0,73; 0,92, p = 0,001). (18)



Hipoglicemia noturna

Nos estudos de Liu et al. (2018) e Russell-Jones et al. (2015), a insulina degludeca foi associada a menores taxas de hipoglicemia noturna, apresentando risco relativo de 0,74 (IC 95%: 0,66; 0,82, $p < 0,001$) e 0,68 (0,57; 0,82, $p < 0,05$), respectivamente. (18,20) Resultado oposto foi demonstrado por Freemantle et al. (2016), em que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Hipoglicemia sintomática

Apenas Freemantle et al. (2016) avaliou este desfecho, e o resultado da comparação entre as insulinas não foi estatisticamente significativo 0,55 (0,23; 1,34). (19)

Eventos adversos

Em relação a presença de eventos adversos, Liu et al. (2018) identificou que não há diferenças significantes entre as insulinas. (18)



7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada análise de impacto orçamentário da potencial incorporação no SUS de insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de pessoas com DM2. Para tanto, foram avaliados dois cenários populacionais: epidemiológico estimado e demanda registrada no SUS.

7.1 Características comuns entre os cenários

O tratamento com insulina humana NPH foi considerado como referência e o horizonte temporal foi de cinco anos a partir de 2019. A quantidade diária de insulina considerada por paciente foi de 40 UI, conforme dose diária definida (DDD) estabelecida pela OMSⁱⁱ. Tal quantidade foi, também, considerada para todos as insulinas análogas avaliados. Foram considerados os custos diretos com os medicamentos. Como premissa, considerou-se não haver variação, entre os grupos, da administração de insulina humana regular ou de insulinas análogas de ação rápida. Portanto, estas tecnologias não foram consideradas na análise.

Os preços das tecnologias foram extraídos do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) abrangendo o período de dezoito meses anteriores a 15/07/2018. Para cada tecnologia, foi utilizado o menor valor encontrado para aquisições feitas pelo ente federal do SUS. Por não ter sido encontrado nenhum registro para o análogo glargina da marca Basaglar®, utilizou-se seu preço estabelecido pela CMED (Tabela 33).

Tabela 3. Preços, por UI, de insulina humana NPH e insulinas análogas de ação prolongada.

Medicamento	Preço (R\$/UI)*
Insulina humana NPH 100 UI/mL, 10 mL	0,0105
Glargina**100 UI/mL, 3 mL refil	0,1013
Glargina**100 UI/mL, 3 mL com aplicador	0,1028
Glargina***100 UI/mL, 10 mL	0,1556
Glargina***100 UI/mL, 3 mL refil	0,1672
Glargina***100 UI/mL, 3 mL com aplicador	0,1808
Detemir100 UI/mL, 3 mL refil	0,1784
Detemir100 UI/mL, 3 mL com aplicador	0,1838
Degludeca100 UI/mL, 3 mL refil	0,3051
Degludeca100 UI/mL, 3 mL com aplicador	0,3051

* Preços, por frasco, extraídos do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), ajustados por UI considerando suas concentrações e volumes.

** Análogo glargina da marca Basaglar®. Preço extraído da Lista de Preços de Medicamentos – CMED, por não haver registro de aquisições federais no SIASG.

*** Análogo glargina da marca Lantus®.

ⁱⁱ Para qualquer insulina ou análogo de insulina, a DDD estabelecida pela OMS é de 40 UI, conforme consta no endereço eletrônico https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em 12/09/2018.



A difusão das tecnologias foi avaliada separadamente entre cada análogo de insulina e insulina humana NPH. Para tanto, a taxa de difusão foi dada por uma função logarítmica:

$$y = \log_{1,08569} x$$

em que x representa o mês dentro do horizonte temporal de cinco anos considerado nesta análise e y a percentagem de difusão do análogo de insulina dentro do universo original de insulina humana NPH. Dessa forma, a difusão máxima considerada numa potencial incorporação de análogo de insulina foi de 50% ao final do horizonte temporal (Figura 9).

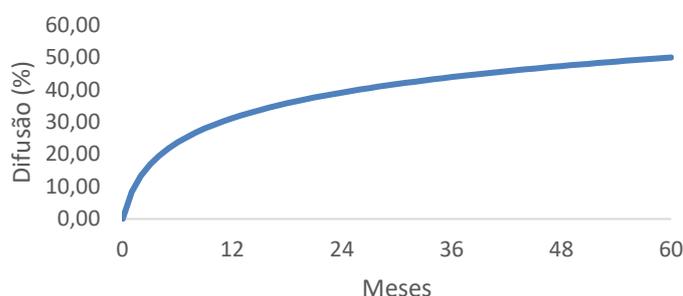


Figura 9. Modelo de potencial difusão mensal de análogo de insulina de ação prolongada no SUS

7.2 População do cenário epidemiológico estimado

De acordo com dados do Vigitel Brasil 2017ⁱⁱⁱ, a proporção de pessoas com DM no país é de 11,23%. Conforme Ogurtsova et al. (2017), dentre os pacientes com DM, cerca de 89,0% apresentam o tipo 2 da doença. (27)

Pacientes com DM2 iniciam o tratamento com medidas não farmacológicas, visando à adoção de melhores hábitos de saúde. Isso inclui, principalmente, ajustes na dieta e a realização de exercícios físicos. Após três meses de acompanhamento, não havendo o controle glicêmico, deve-se iniciar o tratamento farmacológico por meio de um hipoglicemiante oral. Três meses depois, observado o descontrole glicêmico, recomenda-se a associação de um outro hipoglicemiante oral. Persistindo, após três meses, a glicemia acima dos níveis requeridos, recomenda-se a associação de insulina humana NPH. (28)

Em estudo sobre o perfil clínico de pacientes brasileiros com DM2 atendidos no SUS, verificou-se que 35,15% dos participantes utilizavam insulina. (29)

ⁱⁱⁱ Dados disponíveis em <http://svs.aids.gov.br/download/Vigitel/>. Acesso em 07/08/2018.



Dessa forma, considerando as Projeções da População, edição 2018, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)^{iv}, foi estimada a população brasileira com DM2 (Tabela 4).

Tabela 4. Definição da população brasileira com diabetes mellitus tipo 1, cenário epidemiológico estimado.

Categoria	Ano				
	2019	2020	2021	2022	2023
População brasileira, segundo IBGE	210.147.125	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269
População com DM2*	21.003.575	21.164.346	21.320.458	21.471.468	21.616.964
População com DM2 em uso de insulina**	7.382.300	7.438.808	7.493.678	7.546.754	7.597.893

* Produto entre a estimativa populacional em cada ano, a proporção de pessoas com diabetes (11,23%) e a proporção de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 no universo de pacientes com diabetes mellitus (89,0%).

** Produto entre a estimativa de população brasileira com DM2 e a proporção de pacientes com DM2 que utilizam insulina (35,15%). DM2: diabetes mellitus tipo 2.

7.3 População do cenário de demanda registrada no SUS

O Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF) forneceu os dados de aquisição de insulinas por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) e os dados de dispensação de insulinas no programa Aqui Tem Farmácia Popular (ATFP).

Para a aquisição de insulinas por meio do CBAF, o DAF utiliza a estimativa de dezenove frascos de insulina humana NPH por pessoa a cada ano^v. Dessa forma, a partir da quantidade de frascos adquirida entre 2014 e 2017, foi possível estimar a quantidade de pessoas atendidas por essa forma de fornecimento (Tabela 5). Foi, então, calculada a tendência linear para os anos entre 2019 e 2023 (Tabela 6).

Tabela 5. Estimativa de população atendida pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH.

Ano	Frascos	População estimada
2014	16.399.386	863.126
2015	16.266.085	856.110
2016	14.229.900	748.942
2017	13.252.097	697.479

CBAF: Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

^{iv} Dados disponíveis em <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acesso em 08/08/2018.

^v Nota Técnica CNHD/DAB/SAS, de 14/01/2009



Tabela 6. População estimada para atendimento pelo CBAF nadispensação de insulina humana NPH, 2019 a 2023.

Ano	2019	2020	2021	2022	2023
Pacientes estimados	579.976	519.565	459.155	398.744	338.333

CBAF: Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

A quantidade de pacientes distintos atendidos de 2014 a 2017 pelo ATFP no fornecimento de insulina humana NPH foi diretamente obtida dos dados fornecidos pelo DAF (Tabela 7). A partir desses dados, calculou-se a tendência linear para o período entre 2019 e 2023 (Tabela 8).

Tabela 7. Pacientes atendidos para dispensação de insulina humana NPH no programa ATFP, 2014 a 2017

Ano	2014	2015	2016	2017
Pacientes atendidos	891.604	1.004.175	1.058.150	1.148.919

ATFP: Aqui Tem Farmácia Popular.

Tabela 8. População estimada para atendimento pelo programa ATFP nadispensação de insulina humana NPH, 2019 a 2023.

Ano	2019	2020	2021	2022	2023
Pacientes estimados	1.314.784	1.397.376	1.479.968	1.562.560	1.645.152

ATFP: Aqui Tem Farmácia Popular.

Para estimar a quantidade de pacientes estratificada pelo tipo de DM, foram consideradas as informações utilizadas no cenário epidemiológico estimado (Tabela 4). Conforme Ogurstova et al. (2017), a proporção de pacientes com DM1 é cerca de 9,5% do total de pacientes com DM. (27) Com isso, dentre os pacientes que utilizam insulina^{vi}, estima-se que 23,3% deles são diagnosticados com o tipo 1 e 76,7% com o tipo 2 (Tabela 9).

Tabela 9. Estimativa de população em uso de insulina, por tipo de diabetes mellitus, 2019 a 2023

Categoria	Ano				
	2019	2020	2021	2022	2023
População com DM1	2.241.955	2.259.116	2.275.779	2.291.898	2.307.429
População com DM2 em uso de insulina	7.382.300	7.438.808	7.493.678	7.546.754	7.597.893
População em uso de insulina	9.624.255	9.697.923	9.769.457	9.838.653	9.905.322

Com isso, as tendências lineares para o CBAF (Tabela 6) e para o ATFP (Tabela 8) foram somadas para compor a população estimada de demanda a ser registrada no SUS entre 2019 a 2023. A partir desses valores, aplicaram-se as proporções de pacientes em uso de insulina de acordo com o tipo de DM e, assim, foi definida a população do cenário (Tabela 10).

^{vi} Considera-se que todos os pacientes com DM1 utilizam insulina.



Tabela 10. Estimativa populacional para demanda por insulina humana NPH, a partir de dados do SUS, 2019 a 2023

Categoria	Ano				
	2019	2020	2021	2022	2023
Pacientes estimados	1.894.760	1.916.941	1.939.123	1.961.304	1.983.485
Pacientes com DM1	441.381	446.548	451.716	456.883	462.050
Pacientes com DM2	1.453.379	1.470.393	1.487.407	1.504.421	1.521.435

7.4 Resultados

Considerando o cenário epidemiológico estimado, o gasto previsto com incorporação de insulinas análogas de ação prolongada variou no primeiro ano entre cerca de R\$ 2,5 bi e cerca de R\$ 7,5 bi, de acordo com o análogo de insulina. O gasto total ao final de cinco anos variou entre cerca de R\$ 21,7 bi e cerca de R\$ 65,4 bi, a depender do análogo de insulina. O impacto orçamentário incremental estimado, em relação à insulina humana NPH, variou entre R\$ 18,2 bi e R\$ 61,9 bi (Tabela 11).

Já para o cenário de demanda registrada no SUS, de acordo com o análogo de insulina, os valores variaram no primeiro ano entre R\$ 492 mi e R\$ 1,5 bi. O acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 4,3 bi e R\$ 13,0 bi, a depender do medicamento. O impacto orçamentário incremental, em relação à insulina humana NPH, foi estimado entre R\$ 3,6 bi e R\$ 12,3 bi (Tabela 12).



Tabela 11. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário epidemiológico estimado.

Tecnologia	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL	Incremental
Insulina humana NPH 10 mL	872.446.354,73	732.506.793,91	667.462.463,09	626.396.097,05	595.972.559,91	3.494.784.268,70	-
Glargina* 3 mL refil	2.500.420.800,30	3.963.738.460,87	4.642.047.613,93	5.116.583.505,92	5.485.609.686,87	21.708.400.067,90	18.213.615.799,20
Glargina* 3 mL com aplic.	2.539.104.071,41	4.025.060.286,96	4.713.863.360,43	5.195.740.656,93	5.570.475.932,85	22.044.244.308,58	18.549.460.039,88
Glargina** 10 mL	3.842.483.393,12	6.091.214.410,28	7.133.595.618,96	7.862.831.387,67	8.429.926.722,89	33.360.051.532,92	29.865.267.264,21
Glargina** 3 mL refil	4.127.587.331,64	6.543.169.315,76	7.662.892.950,58	8.446.236.432,58	9.055.409.012,40	35.835.295.042,96	32.340.510.774,26
Glargina** 3 mL com aplic.	4.465.037.143,40	7.078.104.394,41	8.289.370.739,17	9.136.756.260,57	9.795.731.583,70	38.765.000.121,25	35.270.215.852,55
Detemir 3 mL refil	4.404.131.567,62	6.981.555.136,31	8.176.299.138,30	9.012.125.852,59	9.662.112.387,91	38.236.224.082,73	34.741.439.814,03
Detemir 3 mL com aplic.	4.539.325.484,88	7.195.868.394,90	8.427.287.532,33	9.288.771.674,41	9.958.710.889,28	39.409.963.975,80	35.915.179.707,10
Degludeca 3 mL refil	7.532.538.237,12	1.940.794.731,36	13.984.206.636,84	15.413.749.916,45	6.525.444.323,33	65.396.733.845,10	61.901.949.576,40
Degludeca 3 mL com aplic.	7.532.538.237,12	11.940.794.731,36	13.984.206.636,84	15.413.749.916,45	16.525.444.323,33	65.396.733.845,10	61.901.949.576,40

* Análogo glargina da marca Basaglar®.

** Análogo glargina da marca Lantus®.

Tabela 12. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário de demanda registrada no SUS.

Tecnologia	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL	Incremental
Insulina humana NPH 10 mL	171.761.529,53	144.791.066,29	132.483.475,25	124.870.054,45	119.340.160,25	693.246.285,77	-
Glargina* 3 mL refil	492.266.485,85	783.492.962,83	921.392.039,50	1.019.974.524,05	1.098.462.552,02	4.315.588.564,25	3.622.342.278,48
Glargina* 3 mL com aplic.	499.882.195,14	795.614.150,86	935.646.623,39	1.035.754.248,42	1.115.456.541,47	4.382.353.759,28	3.689.107.473,52
Glargina** 10 mL	756.482.987,43	1.204.020.818,39	1.415.935.113,76	1.567.430.237,98	1.688.045.513,62	6.631.914.671,18	5.938.668.385,41
Glargina** 3 mL refil	812.612.385,29	1.293.356.553,19	1.520.994.429,92	1.683.730.163,96	1.813.294.831,59	7.123.988.363,96	6.430.742.078,19
Glargina** 3 mL com aplic.	879.047.296,15	1.399.094.576,48	1.645.342.927,68	1.821.383.078,66	1.961.540.271,47	7.706.408.150,44	7.013.161.864,67
Detemir 3 mL refil	867.056.604,93	1.380.010.152,76	1.622.899.540,28	1.796.538.406,25	1.934.783.777,44	7.601.288.481,66	6.908.042.195,89
Detemir 3 mL com aplic.	893.672.698,73	1.422.372.415,46	1.672.717.794,53	1.851.686.864,23	1.994.175.962,69	7.834.625.735,63	7.141.379.449,86
Degludeca 3 mL refil	1.482.956.839,52	2.360.278.997,96	2.775.701.101,22	3.072.681.647,18	3.309.127.477,32	13.000.746.063,20	12.307.499.777,43
Degludeca 3 mL com aplic.	1.482.956.839,52	2.360.278.997,96	2.775.701.101,22	3.072.681.647,18	3.309.127.477,32	13.000.746.063,20	12.307.499.777,43

* Análogo glargina da marca Basaglar®.

** Análogo glargina da marca Lantus®.



8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH

A agência canadense recomenda o seguinte escalonamento para o tratamento de pacientes com DM2 quando dieta e exercício adequados não são suficientes para controlar a hiperglicemia (30):

- Inicie a terapia oral com metformina;
- Adicione sulfonilureia à terapia com metformina quando a metformina sozinha não for suficiente para controlar adequadamente a hiperglicemia;
- Adicione **insulina NPH** quando a metformina e uma sulfonilureia não forem suficientes para controlar adequadamente a hiperglicemia. Sendo que, os pacientes que apresentam hipoglicemia significativa durante os esforços para atingir o controle da HbA1c com insulina NPH podem se beneficiar da mudança para um análogo de insulina de ação prolongada (**insulina glargina ou insulina detemir**).
- Ou adicione um medicamento inibidor da DPP-4 à metformina e uma sulfonilureia nos casos raros em que a insulina não é uma opção. Também é necessária a otimização da dose da droga em cada estágio da terapia antes de passe para a próxima e seguir uma dieta adequada e a prática de atividade física em todas as fases.

Em 2017 o CADTH recomendou que a **insulina degludeca** fosse reembolsada para o tratamento diário de adultos com DM1 e DM2 para melhorar o controle glicêmico, se as seguintes condições forem atendidas: - reembolso de forma semelhante aos outras insulinas análogas de ação prolongada; - os custos totais com a insulina degludeca não devem exceder o custo do tratamento com o análogo da insulina de ação prolongada menos dispendioso, reembolsado para o tratamento da diabetes mellitus. Esta decisão foi embasada em estudos que compararam a insulina degludeca com as insulinas glargina e detemir. A agência canadense também informou que a insulina degludeca demonstrou ser custo-efetiva apenas para pacientes com DM1 quando comparada à insulina glargina. (31)

National Institute for Health and Care Excellence - NICE

O NICE recomenda a terapia com insulina para pacientes com DM 2, quando a intensificação é necessária para melhorar o controle glicêmico. A **insulina NPH** injetada uma ou duas vezes ao dia, de acordo com a necessidade, é a insulina basal de preferência. A **insulina**



detemir ou a insulina glargina podem ser consideradas uma alternativa nas seguintes situações: o paciente precisar de assistência para injetar insulina; o estilo de vida for restrito a episódios hipoglicêmicos sintomáticos recorrentes; de outra forma a pessoa precisaria de injeções de insulina de duas vezes ao dia, em combinação com medicamentos orais para baixar a glicose. (32)

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC/Australia

O PBAC recomenda o uso da insulina **glargina** 300 unidades/mL e de 100 unidades/mL para o tratamento de adultos e crianças (de seis a 15 anos de idade) com diabetes mellitus, sem restrição de uso e insulina **detemir** para o tratamento de DM1 e DM2 para pacientes que não respondem ao tratamento com hipoglicemiantes orais. (33- 35)

A agência australiana rejeitou o pedido de inclusão da insulina **degludeca** para o tratamento de pacientes com DM 1 ou DM 2, pois a superioridade de segurança sobre a insulina glargina apresentada pelo demandante não foi adequadamente justificada, e a relação custo-eficácia não foi suportada. (36)

Scottish Medicines Consortium - SMC/Escócia

Em 2015 o SMC aprovou o uso restrito da **insulina glargina** 300 unidades/ml, caneta preenchida (Toujeo®), para o tratamento de DM1 ou DM2 em adultos com 18 anos ou mais. Sendo o uso restrito para pacientes com DM1 que estejam em risco ou tenham uma frequência inaceitável e/ou gravidade de hipoglicemia noturna na tentativa de obter um melhor controle hipoglicêmico durante o tratamento com NPH. Em pacientes com DM2, deve ser restrita àqueles que sofrem de episódios recorrentes de hipoglicemia ou necessitam de assistência com suas injeções de insulina. A insulina glargina 300 unidades/mL (Toujeo®) tem eficácia semelhante, mas não é bioequivalente à insulina glargina 100 unidades/mL e, portanto, não é intercambiável sem ajuste de dose. (37)

O SMC aprovou o uso da **insulina detemir** (Levemir®) para tratamento de diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças acima de um ano de idade, restrito para aqueles que não alcançam um bom controle glicêmico com insulinas NPH e glargina. (38) E também aprovou o uso da **insulina degludeca** (Tresiba®) para o tratamento de DM1 e DM2 em adultos. (39)



9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para tratamento do diabetes tipo 2. Utilizaram-se os termos “*diabetes mellitus, type 2*”, “*type 2 diabetes*”, “*diabetes mellitus type 2, type ii diabetes*”, “*diabetes type 2, diabetes mellitus type ii*”, “*non-insulindependent diabetes*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando insulinas de ação prolongada resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados as insulinas análogas de ação prolongada glargina, degludeca e detemir.

Assim, as pesquisas^{vii} apontaram não haver insulinas de ação prolongada novas ou emergentes para diabetes tipo 2 no horizonte tecnológico considerado nesta análise.

Entretanto, em busca complementar foram identificadas quatro insulinas biossimilares à glargina que não possuem registro no Brasil, desenvolvidas pelas seguintes companhias farmacêuticas:

- Merck – registrada no *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) em 2017.
- Biocon/Mylan/PiSA/Fujifilm/GC Pharma – registrada na EMA em 2017 e no FDA.
- TonghuaDongbao.
- JiangsuWanbang.

Ressalta-se que há duas insulinas biossimilares à glargina com registro válido na Anvisa para o tratamento do diabetes tipo 2, comercializadas sob os nomes fantasia Basaglar®, da Eli Lilly (registrada em 2017) e Glarginin®, da Biomm (registrada em 2018)^{viii}.

Não foram identificadas insulinas biossimilares à detemir ou à degludeca em fases 3 ou 4 de pesquisa clínica ou registradas no FDA ou EMA.

^{vii} Fontes: Cortellis™ da ClarivateAnalytics; www.clinicaltrials.gov. Atualizado em: 22/08/2018.

^{viii} http://ri.biomm.com/download_arquivos.asp?id_arquivo=18FE1CED-1460-4384-98C0-3B7498038C41.



10. IMPLEMENTAÇÃO

Em uma potencial incorporação de insulinas análogas de ação prolongada no SUS para o tratamento de DM2, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Também será necessária a elaboração de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de diabetes mellitus tipo 2, que estabeleça os critérios para o diagnóstico da doença; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.



11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

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 (40), 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 (41). Estes fatores não foram avaliados nos estudos incluídos.

Em relação a análise de impacto orçamentário, no cenário de população estimada a partir de demanda registrada na esfera federal do SUS, estima-se um gasto entre R\$ 492 mi e R\$ 1,5 bi no primeiro ano e um acumulado em cinco anos entre R\$ 4,3 bi e R\$ 13,0 bi, a depender do medicamento. O impacto orçamentário incremental, em relação à insulina humana NPH, foi estimado entre R\$ 3,6 bi e R\$ 12,3 bi. Tal montante de recursos pode comprometer a sustentabilidade do SUS, prejudicando a alocação orçamentária em tratamentos com segurança, eficácia, efetividade e eficiência robustamente comprovadas. Ademais, estes valores podem estar subestimados em relação a uma potencial incorporação, tendo em vista que a população



poderá ser maior em decorrência da migração de pacientes que atualmente obtém tais tecnologias por vias administrativas estaduais ou por via judicial. Num cenário que considera a totalidade de pacientes com DM2 no Brasil, o impacto orçamentário incremental pode variar entre R\$ 18,2 bi e R\$ 61,9 bi no acumulado em cinco anos.

No horizonte tecnológico considerado nesta análise não foram identificadas insulinas de ação prolongada novas ou emergentes para DM2, entretanto há quatro insulinas biossimilares à glargina que não possuem registro no Brasil.

Sobre a avaliação por agências internacionais, CADTH, NICE , PBAC e SMC recomendam as insulina glargina ou insulina detemir com restrições, especialmente para pacientes que obtêm o controle glicêmico com NPH associado a antidiabético oral ou apresentam episódios de hipoglicemia recorrentes.



12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



13. REFERÊNCIAS

1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo: Editora Clannad, 2017. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*, v. 41, n. Supplement 1, p. 150, 2018. Disponível em: <https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde D de AB. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica; 2013 [citado 20 de junho de 2018]. 160 p:il. (Cadernos de Atenção Básica). Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabetes_mellitus_cab36.pdf
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global report on diabetes. World Health Organization, 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=2B631E1446F32092660833FA9734DED6?sequence=1
5. COSTA, Amine Farias et al. Burden of type 2 diabetes mellitus in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 33, n. 2, e00197915, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000205011&lng=en&nrm=iso
6. SHAW, Jonathan E.; SICREE, Richard A.; ZIMMET, Paul Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, v. 87, n. 1, p. 4-14, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882270900432X>
7. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). *Diabetes Atlas*. 8ª edition, 2017. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Disponível em: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
8. BARCELO A, ARREDONDO A, GORDILLO–TOBAR A, SEGOVIA J, QIANG A. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers. *J Glob Health* [Internet]. Dezembro de 2017 [citado 19 de julho de 2018];7(2). Disponível em: <http://jogh.org/documents/issue201702/jogh-07-020410.pdf>
9. BUSINESS ENCYCLOPEDIA. International Dollar, Geary-Khamis Dollar. Explaining Definitions, Meaning, Example international Currency Values. Updated 2018-10-14 © 2018 Solution Matrix Ltd. ISBN 978-1929500109. Disponível em: <https://www.business-case-analysis.com/international-dollar.html>
10. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes care*, p. DC_122625, 2013.
11. SELVIN, Elizabeth et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*, v. 141, n. 6, p. 421-431, 2004. Disponível em: <http://annals.org/aim/article-abstract/717820/meta-analysis-glycosylated-hemoglobin-cardiovascular-disease-diabetes-mellitus>



12. ROSA, Roger dos Santos et al. Internações por Diabetes Mellitus como diagnóstico principal na Rede Pública do Brasil, 1999-2001. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 10, p. 465-478, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/rbepid/2007.v10n4/465-478/pt>
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Diabetes. Key facts. 15 November 2017. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 210 p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Rename/Rename-2017-Agosto2017.pdf
15. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Posicionamento Oficial SBD nº 02/2018. CONDUTA TERAPÊUTICA NO DIABETES TIPO 2: ALGORITMO SBD 2018. 2018. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2018/posicionamento-oficial-sbd-tratamento-do-dm2-versao-final-e-definitiva-10-mai-2018.pdf>
16. Micromedex® Healthcare Series. Drugdex® Evaluations. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
17. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas. Medicamentos. Insulina Glargina. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=5536>
18. LIU, Wei; YANG, Xiaojie; HUANG, Jing. Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials. International journal of endocrinology, v. 2018, 2018.
19. FREEMANTLE, Nick et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. BMJ open, v. 6, n. 2, p. e009421, 2016.
20. RUSSELL-JONES, D. et al. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: a meta-analysis of seven clinical trials. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, v. 25, n. 10, p. 898-905, 2015.
21. PONTIROLI, A. E.; MIELE, L.; MORABITO, A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 14, n. 5, p. 433-446, 2012.
22. SWINNEN, Sanne G. et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 7, 2011.
23. WAUGH, Norman et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. 2010.
24. MONAMI, Matteo; MARCHIONNI, Niccolò; MANNUCCI, Edoardo. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes research and clinical practice, v. 81, n. 2, p. 184-189, 2008.
25. HORVATH, Karl et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane database of systematic reviews (Online), n. 2, p. CD005613, 2007.
26. WHITING, Penny et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. Journal of clinical epidemiology, v. 69, p. 225-234, 2016. Disponível em:



- <https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/social-community-medicine/robis/robisjclinepi.pdf>
27. OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES JD, HUANG Y, LINNENKAMP U, GUARIGUATA L, CHO NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jun;128:40–50.
 28. BRASIL. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. *Cadernos de Atenção Básica*, no 36. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 160 p.
 29. VIANA L V, LEITÃO CB, KRAMER CK, ZUCATTI ATN, JEZINI DL, FELÍCIO J, et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013 Sep;3(9):e003336.
 30. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). *Cadth Optimal Use. Optimal Second- and Third-Line Therapy in Type 2 Diabetes.* September, 2013. Disponível em: <https://www.cadth.ca/type-2-diabetes-second-and-third-line-therapies-newsletter>
 31. _____. DRUG REIMBURSEMENT RECOMMENDATION. Insulin degludec (Tresiba) — CDEC Meeting — October 18, 2017. Notice of Final Recommendation — November 20, 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0521_Tresiba_complete_Nov-22-17_e.pdf
 32. NATIONAL INSTITUTE FOR CARE AND EXCELLENCE (NICE). Type 2 diabetes in adults: management NICE guideline [NG28]. Published date: December 2015 Last updated: May 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations#drug-treatment-2>
 33. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). PBAC Meeting. Public Summary Document. Insulin detemir, cartridge 3mL, prefilled device 3 mL, prefilled syringe 3 mL, 100 U/mL, Levemir®. Published date: November 2007. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Insulin%20detemir%20INNOLET%20Novo%20Nordisk%207.6%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf>
 34. _____. PBAC Meeting. Public Summary Document. INSULIN GLARGINE, injection, 300 units per mL, Toujeo®, Sanofi Aventis Australia Pty Ltd. Published date: July 2015. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/insulin-glargine-psd-july-2015.pdf>
 35. _____. PBAC Meeting. Public Summary Document for Insulin glargine, injection, 100 units per mL, 10 mL vials and 3 mL x 5 cartridges, Lantus®, March 2006 Page last updated: 30 June 2006. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-03/insulin-glargine>
 36. _____. PBAC Meeting. Public Summary Document. Insulin degludec, injection solution, 100 IU/mL and 200 IU/mL, TresibaFlexTouch® and TresibaPenfill®. Published date: March 2013. Disponível em: www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/insulin-psd-march-2013.docx
 37. SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Insulin glargine 300 units/mL solution for injection in a pre-filled pen (Toujeo®). SMC No. (1078/15). Published date: 10 July 2015 (Issued 7 August 2015). Disponível em:



- https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1860/insulin_glargine_toujeo_solostar_abbreviated_final_july_2015_for_website.pdf
38. _____. Insulin detemir 100units/mL, solution for injection in cartridge (Penfill), prefilled pen (FlexPen) and pre-filled pen (InnoLet) (Levemir®) Novo Nordisk Limited. SMC Nº (1126/16) 05 February 2016. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1852/insulin_detemir_levemir_abbreviated_final_february_2016_for_website.pdf
 39. _____. Insulin degludec (Tresiba®) 100units/mL solution for injection in pre-filled pen or cartridge and 200units/mL solution for injection in pre-filled pen SMC No. (856/13) Novo Nordisk Ltd. 08 July 2016. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1850/insulin_degludec_tresiba_2ndresub_final_july_2016_updated_300716_for_website.pdf
 40. BALIJEPALLI, Chakrapani et al. Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes. *Clinical epidemiology*, v. 9, p. 291, 2017.
 41. NATHAN, David M. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Clinical Diabetes*, v. 27, n. 1, p. 4-16, 2009. Disponível em: <http://clinical.diabetesjournals.org/content/27/1/4?cited-by=yes&legid=diaclin;27/1/4&patientinform-links=yes&legid=diaclin;27/1/4>
 42. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO). NOTA DE ESCLARECIMENTO Nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA – REVISADA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Biologicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c>
 43. BAZZANO, L. A. et al. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetic Medicine*, v. 25, n. 8, p. 924-932, 2008.
 44. CAI, X. L. et al. Efficacy and safety of insulin treatment in type 2 diabetes using a new index called glucose safety control index. *Chinese medical journal*, v. 126, n. 21, p. 4166-4174, 2013.
 45. DAILEY, G. E. et al. Impact of diabetes duration on hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 12, p. 1085-1092, 2013.
 46. DAVARI, M. et al. Safety And Effectiveness of Insulin Analogues Versus Human Insulin In Type 2 Diabetes; A Systematic Review And Meta-Analysis. *Value in Health*, v. 20, n. 9, p. A474, 2017.
 47. DAWOUD, Dalia et al. Basal insulin regimens for adults with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Value in Health*, 2017.
 48. DEJGAARD, A. et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia*, v. 52, n. 12, p. 2507-2512, 2009.
 49. FRIER, B. M.; RUSSELL-JONES, D.; HEISE, T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 11, p. 978-986, 2013.



50. GARBER, Alan J. et al. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 55, n. 11, p. 1735-1740, 2007.
51. HOME, P. D. et al. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 12, n. 9, p. 772-779, 2010.
52. JENSEN, Michael Gejl et al. Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy*, v. 11, n. 12, p. 2027-2035, 2010.
53. KAUTZKY-WILLER, A. et al. Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 6, p. 533-540, 2015.
54. MULLINS, Peter et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*, v. 29, n. 8, p. 1607-1619, 2007.
55. F POLLOCK, Richard et al. Long-acting insulin analogs: a review of "real-world" effectiveness in patients with type 2 diabetes. *Current diabetes reviews*, v. 7, n. 1, p. 61-74, 2011.
56. PONTIROLI, A. E.; MIELE, L.; MORABITO, A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 13, n. 11, p. 1008-1019, 2011.
57. PORCELLATI, Francesca et al. Impact of patient and treatment characteristics on glycemic control and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiated to insulin glargine or NPH: A post hoc, pooled, patient-level analysis of 6 randomized controlled trials. *Medicine*, v. 96, n. 5, 2017.
58. RATNER, R. E. et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 2, p. 175-184, 2013.
59. ROSENSTOCK, Julio et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 28, n. 4, p. 950-955, 2005.
60. RYS, Przemyslaw et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, v. 52, n. 4, p. 649-662, 2015.
61. VAN AVENDONK, Mariëlle JP; RUTTEN, Guy EH M. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?. *Diabetes, obesity and metabolism*, v. 11, n. 5, p. 415-432, 2009.
62. WANG, Fei; SURH, Justine; KAUR, Manmeet. Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, v. 5, p. 191, 2012.



14. ANEXO I

Quadro 6. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	(((("Type II diabetes" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "NIDDM" OR "Maturity-Onset type Diabetes of Young people" OR "MODY" OR "Type 2 diabetes" OR "noninsulin-dependent" OR "non-insulin dependente" OR "non-insulin-dependent diabetes"))) AND (((((((((((((((("Insulin, Long-Acting"[Mesh]) OR "Insulin, Long Acting") OR "Long-Acting Insulin") OR "Long Acting Insulin") OR "Insulin Glargine"[Mesh]) OR "Glargine, Insulin") OR "Glargine") OR "Glargin") OR "Lantus") OR "Solostar") OR "Basaglar") OR "Abasaglar") OR "Insulin Detemir"[Mesh]) OR "Detemir, Insulin") OR "Basal Insulin Detemir") OR "Levemir") OR "Detemir") OR "insulin degludec"[Supplementary Concept])) OR "insulin degludec") OR "degludec") AND (((((((((((("insulin, isophane"[MeSH Terms]) OR "Isophane Insulin") OR "NPH Insulin") OR "NPH") OR "Protamine Hagedorn Insulin") OR "Neutral Protamine Hagedorn Insulin") OR "Insulin, NPH") OR "Insulin, Protamine Zinc") OR "Protamine Zinc Insulin")))) AND (systematic[sb])).	67
EMBASE	('non insulin dependent diabetes mellitus'/mj OR 'adult onset diabetes' OR 'adult onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii' OR 'diabetes mellitus, maturity onset' OR 'diabetes mellitus, non insulin dependent' OR 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, type 2' OR 'diabetes mellitus, type ii' OR 'diabetes type 2' OR 'diabetes type ii' OR 'diabetes, adult onset' OR 'dm 2' OR 'insulin independent diabetes' OR 'insulin independent diabetes mellitus' OR 'ketosis resistant diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes' OR 'maturity onset diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes of the young' OR 'niddm' OR 'non insulin dependent diabetes' OR 'non insulin dependent diabetes mellitus' OR 'noninsulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes mellitus' OR 'type 2 diabetes' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes') AND ('insulin glargine'/mj OR 'abasaglar' OR 'abasria' OR 'basaglar' OR 'glargine insulin' OR 'hoe 901' OR 'hoe901' OR 'insulin [a21 glycine b31 arginine b32 arginine]' OR 'insulin glargine' OR 'insulin glargine recombinant' OR 'lantus' OR 'lantussolostar' OR 'lusduna' OR 'ly 2963016' OR 'ly2963016' OR 'optisulin' OR 'optisulin depot' OR 'optisulin long' OR 'semglee' OR 'toujeo' OR 'toujeosolostar' OR 'insulin detemir'/mj OR 'insulin [b29 (6 n tetradecanoyllysine) b30 dethreonine]' OR 'insulin [b29 (n epsilon myristoyllysine) b30 dethreonine]' OR 'insulin detemir' OR 'insulin detemir (rdna origin)' OR 'insulin detemir recombinant' OR 'levemir' OR 'levemirflexpen' OR 'levemirflextouch' OR 'levemirinolet' OR 'levemirpenfill' OR 'nn 304' OR 'nn304' OR 'insulin degludec'/mj OR 'insulin [b29 [6 n [2 n (15 carboxypentadecanoyl) gamma glutamyl] lysine] b30 dethreonine]' OR 'insulin degludec' OR 'nn 1250' OR 'nn1250' OR 'tresiba') AND ('isophane insulin'/mj OR 'actraphane' OR 'actraphanehm' OR 'berlinsulin h 10 90' OR 'berlinsulin h 20 80' OR 'berlinsulin h 30 70' OR 'berlinsulin h 40 60' OR 'humulini' OR 'humulin n' OR 'insulatard' OR 'insulatardnph' OR 'insulatardnph human' OR 'insulin (human, isophane)' OR 'insulin (human, isophane/regular)' OR 'insulin actraphanehm' OR 'insulin actraphanehm' OR 'insulin actraphanehm 10 90' OR 'insulin actraphanehm 20 80' OR 'insulin actraphanehm 30 70' OR 'insulin actraphanehm 40 60' OR 'insulin actraphanehm 50 50' OR 'insulin insulatardnphnordisk' OR 'insulin mixtard 10 hm' OR 'insulin mixtard 15 85 human' OR 'insulin mixtard 20 hm' OR 'insulin mixtard 30 70 human' OR 'insulin mixtard 30 hm' OR 'insulin mixtard 40 hm' OR 'insulin mixtard 50 50 hm' OR 'insulin mixtard 50 50 human' OR 'insulin mixtard 50 hm' OR 'insulin novo nordiskmixtardhm 15 85' OR 'insulin novo nordiskmixtardhm 30 70' OR 'insulin novo nordiskmixtardhm 50 50' OR 'insulin novo nordiskmonotardhm' OR 'insulin plus protamine sulfate' OR 'insulin plus protamine sulphate' OR 'insulin suspisophane beef' OR 'insulin suspisophane beef plus pork' OR 'insulin suspisophane purified beef' OR 'insulin suspisophane purified pork' OR 'insulin suspisophane recombinant human' OR 'insulin suspisophane semisynthetic purified human' OR 'insulin susp protamine zinc beef pork' OR 'insulin susp protamine zinc beef/pork' OR 'insulin susp protamine zinc purified beef' OR 'insulin susp protamine zinc purified pork' OR 'insulin zinc protamine' OR 'insulin, isophane' OR 'insulin, nph' OR 'insulin, protamine zinc' OR 'insulina mixt hm 30 70' OR 'isofane insulin' OR 'isophaninsulin' OR 'isophane insulin' OR 'isophane insulin suspension' OR 'isophane insulin, human' OR 'isophane zinc insulin' OR 'isophane insulin' OR 'mixtard' OR 'mixtard 10 penfill' OR 'mixtard 15 85' OR 'mixtard 20 80' OR 'mixtard 20 penfill' OR 'mixtard 30 70' OR 'mixtard 30 hm' OR 'mixtard 30 human' OR 'mixtard 30 penfill' OR 'mixtard 40 penfill' OR 'mixtard 50 50' OR 'mixtard 50 penfill' OR 'mixtard human' OR 'mixtardinolet' OR 'neutral protamine hagedorn insulin' OR 'novolin 70/30' OR 'novolinge 30/70' OR 'novolingelente' OR 'novolin n' OR 'novolinph' OR 'nph' OR 'nphiletin' OR 'nphiletini (beef-pork)' OR 'nphiletin ii' OR 'nphiletin ii (pork)' OR 'nph insulin' OR 'nph purified pork isophane insulin' OR 'nphumuline' OR 'orgasuline 30/70' OR 'orgasulinenph' OR 'protamine insulin' OR 'protamine zinc and iletin ii' OR 'protamine zinc and iletin ii (pork)' OR 'protamine zinc insulin' OR 'protamine zinc insulin injection' OR 'protaphan' OR 'protaphane' OR 'protophane' OR 'protophanehm' OR 'prozinc' OR 'zinc protamine insulin') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled') AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')	47



	ID	Search	Hits	
The Cochrane Library	#1	(Diabetes Mellitus, Type 2)	37234	
	#2	(type 2 diabetes)	45543	
	#3	Insulin, Long-Acting	1449	
	#4	long-action insulin	11	
	#5	Insulin Glargine	1726	
	#6	Insulin Detemir	482	
	#7	Insulin Degludec	533	
	#8	(Basaglar) OR (abasaglar) OR (biosimilar insulin glargine)	18	
	#9	(Insulin, Isophane) OR (NPH Insulin, Human) OR (Human NPH Insulin)	877	
	#10	#1 OR #2	45543	
	#11	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2809	
	#12	#10 AND #11 AND #9	357	
	Cochrane Reviews matching on "#12 - #10 AND #11 AND #9"			17
LILACS	(tw:(" Diabetes Mellitus, Type 2 " OR " C18.452.394.750.149" OR "C19.246.300 ")) AND (tw:("Insulin" OR "Insulin Glargine" OR "Lantus" OR "Lantus Solostar" OR "D06.472.699.587.200.300.100" OR "D12.644.548.586.200.300.100" OR "insulin, long-acting" OR "d06.472.699.587.200.300" OR "d12.644.548.586.200.300" OR "insulin detemir" OR "levemir" OR "d06.472.699.587.200.300.050" OR "d12.644.548.586.200.300.050" OR "insulin, lente" OR "d06.472.699.587.200.300.300" OR "d12.644.548.586.200.300.300" OR "insulin, ultralente" OR "d06.472.699.587.200.300.800" OR "d12.644.548.586.200.300.800" OR "insulin degludec" OR "basaglar")) AND (tw:("insulin, isophane" OR "insulin nph" OR "nph" OR "d06.472.699.587.200.300.200" OR "d12.644.548.586.200.300.200")) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS")) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS")) AND mj:("Diabetes Mellitus Tipo 2") AND type_of_study:("cohort" OR "health_technology_assessment" OR "overview" OR "systematic_reviews"))			7
CRD	(type 2 diabetes) AND (glargine OR detemir OR degludec) AND (NPH)			27



15. ANEXO II

Tabela 13. Características dos estudos incluídos.

Autor (data)	Liu et al. 2018 (18)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	10 ECR
Período da busca	Até 15 de julho de 2017
População	Adultos com diagnóstico de DM2 e estudos que compararam os efeitos da administração de Deg uma vez ao dia com os do tratamento com Gla, com duração superior a 12 semanas.
Crítérios de exclusão	(1) IDeg junto com ADO, (2) IDeg injetado três vezes por semana, (3) relatos curtos, cartas aos editores, resumos ou anais de reuniões científicas.
Total de participantes	13986
Intervenção e comparadores	Deg vs Gla
Duração da intervenção	12 semanas à 2 anos
Desfechos	1- Eficácia: alteração nos níveis de HbA1c e glicemia em jejum desde o início até o final do estudo e a proporção de pacientes que atingiram níveis de HbA1c <7%. 2- Segurança: eventos adversos, hipoglicemia e peso corporal. Mesmos critérios de hipoglicemia utilizados para todos os estudos incluídos: evento sintomático ou assintomático com glicose plasmática <3,1 mmol / L (56 mg / dL).
Local dos estudos incluídos	NR
Qualidade dos estudos incluídos	Avaliada usando a escala de Jadad: todos os estudos incluídos foram de alta qualidade. Viés de publicação identificado com base nos gráficos de funil assimétricos.
Limitações	1- A maioria dos estudos incluídos teve auto-relato de episódios hipoglicêmicos; 2- A definição de hipoglicemia utilizada é diferente da Agência Europeia de Medicamentos e da Associação Americana de Diabetes. 3- Existência de viés de publicação.
Financiamento/ apoio	National Clinical Key Specialty Construction Project of China (no. (2013)544) and Clinical Research Center Project of the Department of Science and Technology of Guizhou Province (no. (2017)5405).
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Freemantle et al. 2016 (19)
Delineamento	RS e metanálise em rede



N estudos incluídos/ delineamento	41 ECR
Período da busca	De 1980 até 2015
População	Adultos com DM2 tratados com insulina basal (com ou sem bolus), pacientes poderiam estar iniciando insulina (<i>naive</i>) ou já expostos à insulina, e um seguimento mínimo de 20 semanas. ECR com comparador ativo, e os pacientes deveriam ser de pelo menos um dos seguintes países: EUA, França, Alemanha, Reino Unido, Espanha e /ou Itália.
Crítérios de exclusão	Estudos que não tivessem publicação em inglês.
Total de participantes	23782
Intervenção e comparadores	Gla vs NPH Deg vs Gla Det vs Gla
Duração da intervenção	20 semanas à 5 anos
Desfechos	1- Alteração nos níveis de HbA1c (%); 2- Mudança no peso corporal (kg); 3- Taxas de eventos hipoglicêmicos (sintomáticos e / ou noturnos) por paciente-ano. Evento hipoglicêmico sintomático: evento durante o qual sintomas típicos de hipoglicemia foram acompanhados por glicose abaixo de um valor limiar de $\leq 3,0$ mmol / L e de $\leq 3,9$ mmol / L. Evento hipoglicêmico noturno: qualquer evento (confirmado e / ou sintomático) ocorrendo durante o período noturno.
Local dos estudos incluídos	América do Norte, Europa, Japão, África do Sul, Rússia, América do Sul, Austrália, Índia, Ásia, Alemanha, Espanha, EUA, Porto Rico, Ásia (Hong Kong), Oriente Médio (Turquia e Israel)
Qualidade dos estudos incluídos	NR
Limitações	1- Não avaliou a qualidade dos estudos incluídos; 2- Não especifica o tipo de ADO utilizado nos estudos; 3- Estudos incluídos eram abertos.
Financiamento/ apoio	Sanofi
Conflito de interesses	Sim
Autor (data)	Russell-Jones et al. 2015 (20)
Delineamento	Post hoc metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	5 ECR



Período da busca	NA
População	Adultos com diagnóstico de DM2 em estudos ECR abertos, paralelos, nos quais o Deg uma vez ao dia foi comparado com Gla uma vez ao dia.
Critérios de exclusão	Estudos que utilizaram um regime de Deg diferente de 1 vez ao dia;
Total de participantes	3386
Intervenção e comparadores	Deg vs Gla
Duração da intervenção	26 à 52 semanas
Desfechos	1. Média dos níveis de glicemia de jejum; 2. Taxa de hipoglicemia noturna confirmada; 3. Hipoglicemia noturna confirmada: glicose plasmática <3,1 mmol / L (56 mg / dL) ou episódios graves que necessitavam de assistência de terceiros que ocorreram entre 00:01 e 05:59.
Local dos estudos incluídos	NR
Qualidade dos estudos incluídos	NR
Limitações	1- Não avaliou a qualidade dos estudos incluídos; 2- Não especifica o tipo de ADO utilizado nos estudos; 3- Estudos incluídos eram abertos.
Financiamento/ apoio	Novo Nordisk
Conflito de interesses	Sim
Autor (data)	Pontioli et al. 2012 (21)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	67 ECR
Período da busca	Até junho de 2010
População	Adultos com DM2 tratados com diferentes tipos ou regimes de insulina, em estudos ECR publicados em inglês.
Critérios de exclusão	NR
Total de participantes	21 347
Intervenção e comparadores	Gla vs NPH Det vs NPH
Duração da intervenção	12 à 52 semanas



Desfechos	<ol style="list-style-type: none">1. Alteração dos níveis de HbA1c;2. Frequência de hipoglicemia geral;3. Frequência de hipoglicemia noturna;4. Frequência de hipoglicemia grave.
Local dos estudos incluídos	NR
Qualidade dos estudos incluídos	Avaliada usando a escala de Jadad.
Limitações	<ol style="list-style-type: none">1. Não especifica o tipo de ADO utilizado nos estudos;2. Estudos incluídos eram abertos.3. Vários estudos incluídos foram patrocinados pela indústria;4. Diferentes formulações e combinações de insulina consideradas nos estudos.
Financiamento/ apoio	NR
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Swinnen et al. 2011 (22)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	4 ECR
Período da busca	Até janeiro de 2011
População	Adultos com DM2 tratados com Det ou Gla. Ensaio investigando terapia combinada, insulina com agentes hipoglicemiantes orais ou terapia com insulina basal em bolus, só foram incluídos se a intervenção adicional fosse a mesma em ambos os braços do tratamento.
CrITÉrios de exclusão	Ensaio controlado não randomizado; duração de estudo inferior a 12 semanas.
Total de participantes	2250
Intervenção e comparadores	Det vs Gla
Duração da intervenção	24 à 52 semanas
Desfechos	<ol style="list-style-type: none">1. Níveis de HbA1c;2. Alteração de HbA1c;3. Porcentagem de participantes atingindo HbA1c $\leq 7\%$;4. Porcentagem de participantes que atingiram HbA1c $\leq 7\%$ sem hipoglicemia;5. Glicose plasmática em jejum no final do estudo;6. Mudança na glicose plasmática em jejum;7. Porcentagem de participantes com pelo menos um evento hipoglicêmico;8. Taxa de eventos para hipoglicemia geral por paciente-ano;9. Porcentagem de participantes com pelo menos um evento hipoglicêmico noturno;



	<ol style="list-style-type: none">10. Taxa de eventos para hipoglicemia noturna por paciente-ano;11. Percentagem de participantes com pelo menos um evento hipoglicêmico grave;12. Taxa de eventos para hipoglicemia grave por paciente-ano;13. Ganho de peso;14. Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação no local da injeção;15. Dose de insulina basal diária em unidades por kg;16. Variabilidade da glicose plasmática em jejum ao final do estudo;17. Variabilidade dos perfis de glicose no plasma ao final do estudo.
Local dos estudos incluídos	Em 25 países diferentes
Qualidade dos estudos incluídos	Qualidade da evidência - GRADE: apenas o desfecho de ganho de peso teve qualidade alta, os demais foram de baixa qualidade; Qualidade dos estudos - Ferramenta da Cochrane: risco de viés dos estudos incluídos foi considerado alto.
Limitações	<ol style="list-style-type: none">1. Estudos incluídos eram abertos (falta de cegamento);2. Alto risco de viés dos estudos incluídos;3. Falta de dados para avaliar a influência da comparabilidade das co-variáveis: adesão e comorbidades;4. Os estudos incluídos relataram apenas os resultados medidos ao final do estudo; assim, a influência do tempo de avaliação dos resultados não pôde ser avaliado.
Financiamento/ apoio	NR
Conflito de interesses	NR
Autor (data)	Waught et al., 2010 (23)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	7 RS e 5 ECR
Período da busca	De 1996 à abril de 2008
População	Adultos com DM2 tratados com Gla ou Det, com uma duração mínima de 12 semanas.
Crítérios de exclusão	Estudos que comparassem diferentes abordagens para o controle glicêmico (insulinas de curta duração), por um período inferior a 12 semanas.
Total de participantes	NR
Intervenção e comparadores	<ol style="list-style-type: none">1. Gla + agentes orais vs NPH + agentes orais2. Det + agentes orais vs NPH + agentes orais



	3. Gla vs Det 4. Gla ou Det sozinho vs NPH sozinho.
Duração da intervenção	12 à 52 semanas: RS. 4 à 52 semanas ECR
Desfechos	1. Níveis de HbA1c; 2. Frequência de hipoglicemia; 3. Níveis glicêmicos, incluindo hiperglicemia e pós-prandial; 4. Dose diária total de insulina; 5. Ganho ou perda de peso; 6. Taxas de complicações: retinopatia, nefropatia, infarto do miocárdio (MI), angina, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, amputação, morte; 7. Eventos adversos; 8. Qualidade de vida relacionada à saúde.
Local dos estudos incluídos	China, Coréia, França, Espanha, EUA e outros países.
Qualidade dos estudos incluídos	Manual do NICE para RS e ECR. Qualidade das RS: 04 de boa qualidade, 2 de má qualidade e uma moderada. Qualidade dos ECR: muito fraca.
Limitações	Não especifica o tipo de ADO utilizado nos estudos.
Financiamento/ apoio	GlaxoSmithKline, Merck Sharpe & Dohme, Eli Lilly, Novo Nordisk e Sanofi-aventis.
Conflito de interesses	Sim
Autor (data)	Monami et al. 2008 (24)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	14 ECR
Período da busca	Até fevereiro de 2008
População	Pacientes com DM2, com duração pelo menos 12 semanas, comparando um análogo de insulina (detemir ou glargina) e insulina NPH humana, quer combinadas com hipoglicemiantes orais ou com insulina prandial comparável em todos os braços de tratamento.
Critérios de exclusão	Estudos com duração menor de 12 semanas e que não utilizasse ADO nos dois braços.
Total de participantes	5735
Intervenção e comparadores	Gla vs NPH Det vs NPH



Duração da intervenção	12 à 52 semanas
Desfechos	1. Níveis de HbA1c; 2. Frequencia de hipoglicemia geral; 3. Frequencia de hipoglicemia noturna; 4. Frequencia de hipoglicemia grave. 5. IMC;
Local dos estudos incluídos	NR
Qualidade dos estudos incluídos	Avaliada usando a escala de Jadad.
Limitações	1. A maioria dos estudos é financiada pelo fabricantes de análogos de ação prolongada. 2. Diferenças nos critérios utilizados para a definição de hipoglicemia leve, noturna e sintomática
Financiamento/ apoio	Abiogen Pharma, a Glaxo-Smith-Kline, a Guidotti, a Eli Lilly, a Menarini, a Merck Sharp and Dome, a Merck KgA, a Novo Nordisk, a Sanofi Aventis, a Takeda e a Novartis.
Conflito de interesses	Sim
Autor (data)	Horvath et al. 2007 (25)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	6 estudos: Gla vs NPH 2 estudos: Det vs NPH
Período da busca	NR
População	Adultos com diagnóstico de DM2 em estudos ECR de no mínimo 24 semanas.
Crítérios de exclusão	Estudos que não fosse ECR; Co-terapia com diferentes tipos de ADO nos braços de tratamento.
Total de participantes	1715 : Gla 578 : Det
Intervenção e comparadores	Gla vs NPH Det vs NPH
Duração da intervenção	24 à 52 semanas
Desfechos	Desfechos primários: • número de hipoglicemia global, grave e noturna; • controle glicêmico (HbA1c). Resultados secundários: • mortalidade (total, específica para diabetes e cardiovascular);



	<ul style="list-style-type: none">• morbidade cardiovascular (por exemplo, miocárdio infarto, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, procedimentos de revascularização);• complicações tardias diabéticas: insuficiência renal, amputação, cegueira ou piora da retinopatia;• qualidade de vida medida com um instrumento validado;• eventos adversos;• custos
Local dos estudos incluídos	América Central e do Sul, EUA, Canadá, Finlândia, Reino Unido, Japão, Europa e África do Sul.
Qualidade dos estudos incluídos	Qualidade dos estudos - Ferramenta da Cochrane e escala de Jadad.
Limitações	Não relatou a data da busca realizada nas bases.
Financiamento/ apoio	Sanofi Aventis
Conflito de interesses	Sim



16. ANEXO III

Quadro 7. Estudos excluídos após leitura do artigo completo.

Referência	Motivo de exclusão
Bazzano et al. 2008 (43)	Inclui os estudos já contemplados nas outras revisões.
Cai et al. 2013 (44)	Resumo de congresso. Dados incompletos
Dailey et al. 2013 (45)	Não é RS
Davari et al. 2017 (46)	Resumo de congresso. Dados incompletos
Dawoud et al. 2017 (47)	Não é DM2
Dejgaard et al. 2009 (48)	Não é RS
Frier et al. 2013 (49)	Inclui os estudos já contemplados nas outras revisões.
Garber et al. 2007 (50)	Não é RS
Home et al. 2010 (51)	ADO apenas em um dos braços.
Jensen et al. 2010 (52)	Não apresenta metanálise, apenas a uma média dos resultados dos estudos incluídos.
Kautzky-Willer et al. 2015 (53)	Não aborda desfecho de efetividade.
Mullins et al. 2007 (54)	Não é RS
Pollock et al. 2011 (55)	ADO e pre-misturas em apenas um dos braços.
Pontiroli et al. 2011 (56)	Inclui os estudos já contemplados nas outras revisões.
Porcellati et al. 2017 (57)	Não é RS
Ratner et al. 2013 (58)	Inclui os estudos já contemplados nas outras revisões.
Rosenstock et al. 2005 (59)	Não é RS
Rys et al. 2015 (60)	ADO em apenas um dos braços.
Van Avendonk et al. 2009 (61)	Não apresenta metanálise, inclui os estudos já contemplados nas outras revisões.
Wang et al. 2012 (62)	Inclui os estudos já contemplados nas outras revisões.