



Brasília, DF | agosto de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº XXX

Insulinas análogas de ação prolongada para tratamento do diabetes mellitus tipo 2

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Relatório preliminar

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preços unitários estimados para as insulina NPH e análogos de insulina de ação prolongada.	31
Tabela 2. Custo médio anual por paciente.	31
Tabela 3. Resultados da análise de custo-utilidade	32
Tabela 4. População elegível ao uso de insulinas no horizonte temporal da análise (2025 a 2029).	34
Tabela 5. Preços unitários estimados para insulina NPH e análogos de insulina de ação prolongada.	35
Tabela 6. Custos médios anuais por paciente.	35
Tabela 7. Impacto orçamentário total nos cenários com e sem análogos de insulina.	36
Tabela 8. Impacto orçamentário incremental total em cinco anos por tipo de análogo de insulina.	36
Tabela 9. Impacto orçamentário incremental total em cinco anos por tipo de análogo de insulina no cenário alternativo.	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa.	21
Quadro 2. Estratégias de busca.	21
Quadro 3. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	29
Quadro 4. Medicamentos potenciais para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, com ação prolongada.	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Projeção da prevalência global de diabetes mellitus tipos 1 e 2 até o ano de 2050.	11
Figura 2. Fluxograma para uso de insulinas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde.	13
Figura 3. Tipos de insulinas e análogos de insulina de acordo com a sua duração de ação.	14
Figura 4. Alterações na molécula de insulina humana para a produção de insulinas análogas de ação longa.	15
Figura 5. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.	23
Figura 6. Gráficos de rede da metanálise em rede	25
Figura 7. Estimativa da metanálise em rede comparando insulinas basais em relação aos desfechos de hipoglicemia para DM2.	28
Figura 8. Árvore de decisão representando os desfechos de hipoglicemia grave para os tratamentos em comparação.	30
Figura 9. Custo-efetividade dos análogos de insulina de ação prolongada	33
Figura 10. Diagrama de tornado das da comparação insulina NPH versus degludeca	33

Sumário

1 APRESENTAÇÃO	7
2 CONFLITOS DE INTERESSE	7
3 RESUMO EXECUTIVO	8
4 INTRODUÇÃO	10
4.1 Diabetes mellitus tipo 2	10
4.2 Tratamento do diabetes mellitus tipo 2.....	11
5 TECNOLOGIA	13
5.1 Ficha técnica análogo de insulina glargina (GLA)	15
5.2 Ficha técnica – Insulina Detemir (Det)	17
5.3 Ficha técnica – Insulina Degludeca (Deg).....	19
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1 Resultados da busca	22
6.3 Descrição da revisão sistemática de Dehghani <i>et al.</i>	23
7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA	29
7.1 Avaliação econômica	29
7.1.1 População-alvo	29
7.1.2 Perspectiva	29
7.1.3 Horizonte temporal	30
7.1.4 Taxa de desconto	30
7.1.5 Abordagem analítica	30
7.1.6 Medidas de eficácia	30
7.1.7 Medidas de utilidade.....	31
7.1.8 Estimativa de recursos e custos	31
7.1.9 Análise de sensibilidade	32
7.1.10 Resultados	32
7.2 Impacto Orçamentário.....	34
7.2.1 População elegível.....	34
7.2.2 <i>Market share</i>	34
7.2.3 Custos.....	34
7.2.4 Resultados	35
8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	37
9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	38
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE	42
12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	42
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICE.....	46

1 APRESENTAÇÃO

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário sobre insulinas análogas de ação prolongada para tratamento da diabetes mellitus tipo 2 para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta foi uma demanda proveniente Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) que surgiu a partir da necessidade de se ampliar as opções terapêuticas para pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Esta análise foi elaborada por pareceristas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS - INC), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e a eficiência da tecnologia, na perspectiva do SUS.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

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

Indicação: Diabetes mellitus tipo 2

Demandante: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (DAF/SECTICS/MS).

Introdução: O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma desordem metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente. A etiologia da doença envolve um conjunto de alterações metabólicas em que ocorre a perda progressiva da capacidade de secretar insulina, resistência insulínica ou ambos. As complicações do diabetes incluem distúrbios macro e microvasculares que levam ao desenvolvimento de morbidades como retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. No Brasil, a prevalência de DM2 é estimada em 5,8% com taxa anual de incidência de 304,5 casos a cada 100.000 habitantes. O tratamento da DM2 inclui estratégias não medicamentosas e medicamentosas. A insulinoterapia é recomendada para pacientes que não atingem controle glicêmico adequado apenas com mudança de estilo de vida e hipoglicemiantes orais. Atualmente encontram-se disponíveis no SUS para pacientes com DM2 as insulinas humanas regulares (de ação rápida) e NPH (de ação prolongada), mas tem sido observada dificuldade na aquisição do medicamento devido à falta de capacidade produtiva das empresas para atendimento da demanda do SUS, dentre outros fatores. Além destas existem também disponíveis no mercado os análogos de insulina de ação prolongada como a glargina, detemir e degludeca.

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

Evidências clínicas: Foi realizada busca na literatura a fim de identificar revisões sistemáticas com metanálise comparando a eficácia das insulinas de ação prolongada e NPH. Foi selecionada uma revisão sistemática com metanálise em rede publicada em 2024. Esta foi considerada revisão mais relevante e atual para responder à pergunta de pesquisa proposta. Os resultados desta metanálise demonstraram que o uso de análogos de insulina de ação longa está associado a menor risco de ocorrência de qualquer evento de hipoglicemia e hipoglicemia noturna em comparação à insulina NPH. A certeza da evidência foi considerada de baixa à moderada pelo sistema GRADE. No entanto, não parece haver diferença importante entre os análogos de insulina e a insulina NPH quanto à ocorrência de hipoglicemia grave, exceto em relação à degludeca que parece ser superior aos demais comparadores. A hipoglicemia grave no DM é evento infrequente, sendo estimada sua frequência em 0,35 episódios/paciente-ano.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-utilidade sobre a incorporação das insulinas análogas glargina, detemir e degludeca. Glargina e detemir foram dominadas por apresentarem mesma eficácia e maior custo que a insulina NPH. Já a degludeca mostrou ser mais efetiva e de maior custo que a insulina NPH com razão de custo-efetividade incremental igual a R\$ 1.546.181,23 por QALY adicional, não sendo considerada custo-efetiva.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário foi realizada considerando-se um *market share* de 30% no primeiro ano de incorporação, 50% no segundo ano e 85% a partir do terceiro ano de incorporação. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos considerando a insulina NPH como cenário referência foi de R\$ 431.547.718,68, R\$ 8.680.818.161,70 e R\$ 13.481.786.338,88 para os análogos glargina, detemir e degludeca, respectivamente.

Recomendações de outras agências de ATS: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda os análogos de insulina de ação prolongada em situações nas quais o controle glicêmico não é alcançado apenas com as insulinas humanas ou quando a comodidade posológica e forma de administração

favoreça a adesão ao tratamento e qualidade de vida do paciente. A *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), recomenda os análogos nos casos em que poderia haver benefícios para o controle glicêmico. O análogo degludeca só é reembolsado se os custos totais do tratamento não excederem o custo do tratamento com o análogo da insulina de ação prolongada menos dispendioso.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas cinco tecnologias potenciais para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, classificadas como insulinas de ação prolongada, são elas: icodeca e efsitora alfa, que são agonistas do receptor de insulina, e HR-17031, INS-068 e Icosema que são agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon. Somente o icodeca possui registro sanitário da *European Medicines Agency* (EMA) e está em avaliação pelo *Food and Drugs Administration* (FDA). A *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) recomenda seu uso condicionado a agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ainda avalia a tecnologia.

Considerações finais: Não foi detectado um benefício marcante dos análogos de insulina de ação prolongada na redução do risco de hipoglicemia grave. O análogo degludeca parece ser aquele que apresenta melhor efeito na redução destes eventos em comparação à insulina NPH. No entanto, o efeito absoluto pode não ter relevância clínica dada a baixa frequência de eventos de hipoglicemia graves em pacientes com DM2. Paciente com episódios frequentes de hipoglicemia grave podem se beneficiar da troca por degludeca. Os análogos de insulina de ação prolongada têm maior custo e não foram considerados custo-efetivos frente à insulina NPH. Sua incorporação estaria associada a um impacto orçamentário relevante.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 57/2024 esteve aberta durante o período de 25 e 29 de julho de 2024 e recebeu 88 inscrições. A representante relatou que faz o tratamento com a Xutophy® (degludeca associado ao liraglutida), que tem duração prolongada de 24h. Após a adaptação do uso da referida insulina, alcançou qualidade de vida e bem-estar. Ademais, com o controle da dieta e a realização de caminhadas, conseguiu diminuir desmaios decorrentes de eventos de hipoglicemia. Anteriormente, utilizou a insulina NPH, mas não obteve o controle glicêmico adequado.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do comitê de medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do análogo glargina e desfavorável à incorporação dos análogos detemir e degludeca para o tratamento de pacientes adultos com DM2. Para esta decisão foi considerada a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário incremental mais econômico da glargina comparada ao detemir e à degludeca. A inclusão da glargina tem como objetivo ampliar as opções disponíveis para o tratamento da DM2 a fim de reduzir os riscos potenciais de desabastecimento de insulina NPH.

4 INTRODUÇÃO

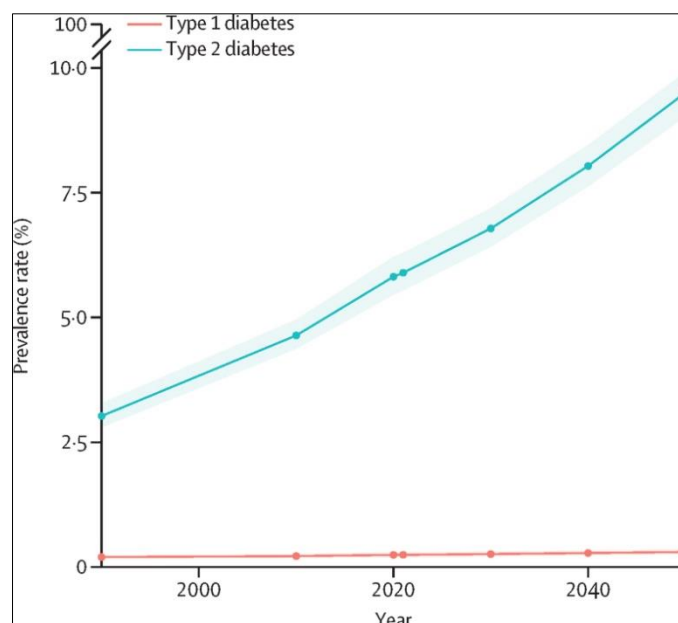
4.1 Diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma desordem metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente (1). A etiologia da doença é complexa e multifatorial e envolve um conjunto de alterações metabólicas em que ocorrem perda progressiva da capacidade de secretar insulina, resistência insulínica ou ambos (2).

O DM2 é uma doença insidiosa e seus sintomas mais comuns podem incluir micção excessiva, sede, fome constante, perda de peso, alterações na visão e fadiga, porém de forma menos acentuada do que no diabetes mellitus tipo 1 (3). Por isso, a doença pode permanecer sem diagnóstico por um longo período até que complicações mais graves ocorram. As complicações do diabetes incluem distúrbios macro e microvasculares que levam ao desenvolvimento de morbidades como retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (4).

As complicações crônicas do DM2 são responsáveis pela alta morbimortalidade da condição e pela perda da qualidade de vida dos pacientes. Estima-se que após 15 anos de doença até 2% dos indivíduos acometidos estarão cegos e 10% terão deficiência visual grave. No mesmo período de doença, 30 a 45% terão algum grau de retinopatia, 10 a 20%, de nefropatia, 20 a 35%, de neuropatia e 10 a 25% terão desenvolvido doença cardiovascular (5), o que representa um importante impacto em saúde especialmente diante da crescente prevalência da DM2.

Em 2021, existiam 529 milhões de pessoas vivendo com diabetes no mundo o que corresponde a uma prevalência de 6,1% (6), sendo a DM2 responsável por cerca de 96% de todos os casos de diabetes. Entre 1990 e 2021, a prevalência de diabetes ajustada por idade aumentou 90,5% no mundo, variando de 3,2 a 6,1%. Estima-se que até o ano 2050 a prevalência da diabetes aumente cerca de 60%, sendo este aumento causado pelo aumento do número de casos de DM2 que poderá afetar até 1,27 bilhões de pessoas naquele ano (figura 1) (6).



Fonte: Ong et al., 2023 ((6))

Figura 1. Projeção da prevalência global de diabetes mellitus tipos 1 e 2 até o ano de 2050.

No Brasil, a prevalência de DM2 é de 5,8%, sendo similar à estimativa mundial. Estima-se que 12 milhões de brasileiros vivam com DM2 e que 304,5 casos novos da doença ocorram a cada 100.000 habitantes anualmente (7) mortalidade associada à doença é expressiva, tendo sido registrados 75.438 óbitos por DM2 no Brasil em 2021 (7)

Devido a sua natureza crônica e da gravidade das complicações, o DM 2 é um importante problema saúde pública com impacto financeiro importante para pacientes e suas famílias e para os sistemas de saúde. A carga econômica referente ao diabetes no Brasil em 2016 foi estimada em US\$ 2,15 bilhões, sendo que US\$ 1,52 bilhão estavam relacionados a custos indiretos relacionados a mortes prematuras, absenteísmo e aposentadoria precoce (8) . Os custos diretos relacionados ao diabetes no Brasil em 2016 foram estimados em US\$ 633 milhões, incluindo gastos públicos e privados, sendo que destes, US\$189,8 referem-se apenas a hospitalizações no SUS (8).

4.2 Tratamento do diabetes mellitus tipo 2

O tratamento do diabetes mellitus tipo 2 é estabelecido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Diabetes Mellitus tipo 2 do Ministério da Saúde (9) sendo seu objetivo principal melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações da doença. A abordagem terapêutica recomendada inclui tratamento não medicamentoso, como mudança de estilo de vida, educação em saúde, cuidados psicossociais e autocuidado de DM2 e tratamento medicamentoso (9).

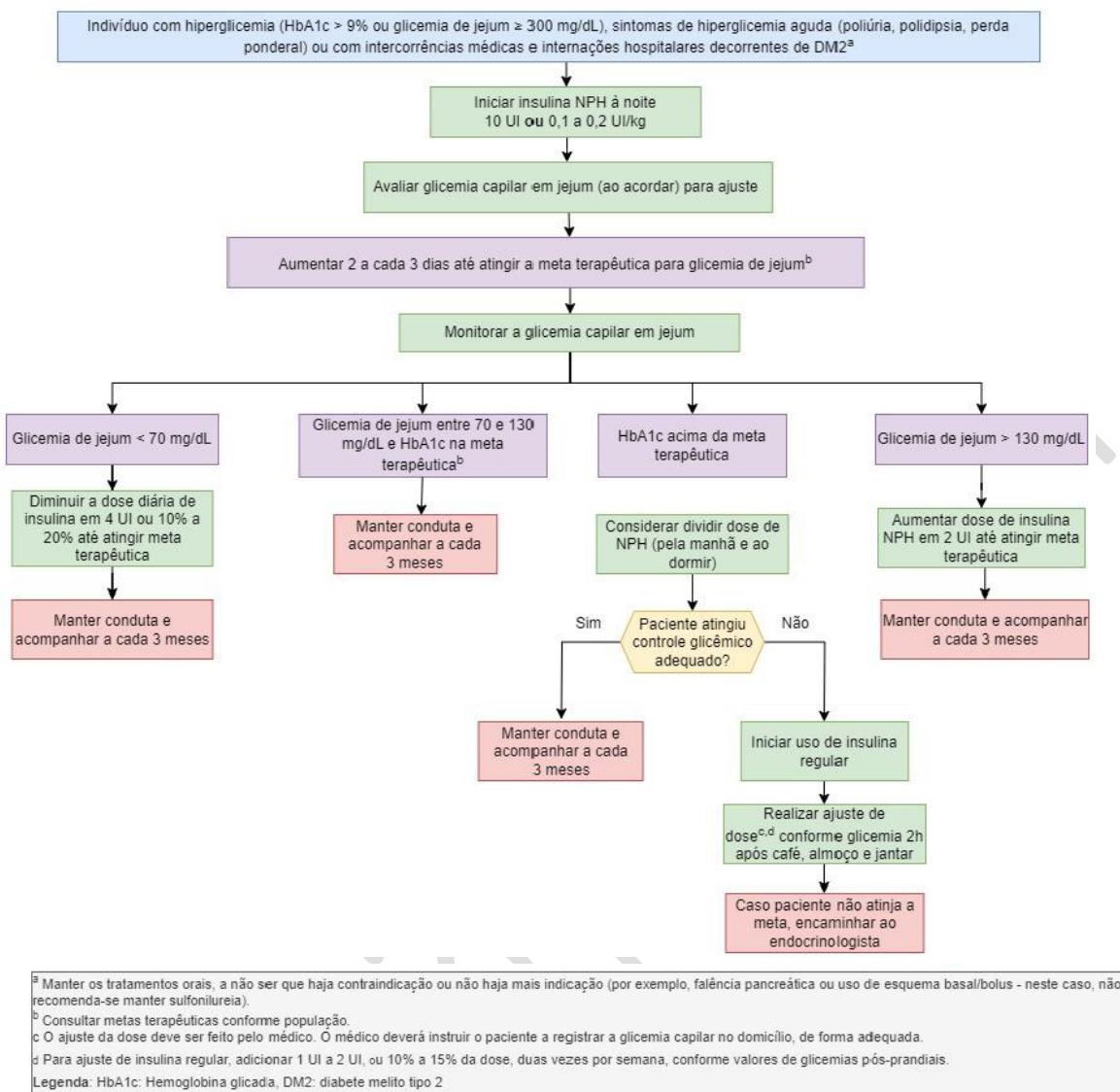
O tratamento farmacológico é recomendado para pacientes que não respondem à abordagem não medicamentosa após três meses. A metformina em monoterapia é o fármaco de primeira escolha, podendo ser associada a outros antidiabéticos orais como a glibenclamida e gliclazida para obter o controle adequado da glicemia (9).

Para os pacientes que não atingem o controle glicêmico com os antidiabéticos orais, a insulina passa a ser necessária. De acordo com o PCDT de diabetes tipo 2, a insulinoterapia é indicada para pacientes com glicemia de jejum >300mg/dl devendo ser iniciada com insulina basal (insulinas de ação prolongada) associada ao não ao hipoglicemiante oral com o objetivo manter níveis constantes de insulina circulantes em 24 h. Atualmente, a insulina basal disponível no SUS para pacientes com DM2 é a insulina humana de ação lenta NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) (9).

A dose recomendada de insulina NPH são 10 UI ou 0,1 a 0,2 UI/kg à noite, devendo a glicemia ser aferida em jejum pela manhã. Se esta estiver acima de 130 mg/dl, a dose de insulina NPH pode ser aumentada em 2 UI a cada três dias, até que a meta terapêutica estabelecida seja atingida (hemoglobina glicada < 7,0% em adultos e entre 7,5% e 8% em idosos). Caso a glicemia aferida em jejum pela manhã seja inferior a 70 mg/dl, deve-se reduzir 4 UI (ou 10 a 20%) da dose diária de insulina. A dose total de insulina varia entre 0,5 e 1,5 UI/kg/dia e será influenciada pela resistência à insulina e obesidade. Em pacientes que não atingem a meta terapêutica, a dose da insulina NPH pode ser dividida em duas tomadas sendo 2/3 da dose administrados pela manhã e 1/3 à noite (9).

Na persistência da falha no controle glicêmico, o PCDT de diabetes tipo 2 prevê o uso de insulina de ação rápida (regular) que deve ser administrada antes das refeições, para controle da hiperglicemia pós-prandial. A insulina humana regular pode ser utilizada iniciando-se com uma dose 4 UI (ou 10% da dose da insulina NPH) que podem ser aumentadas em 1 UI a 2 UI a cada três dias conforme glicemia pós-prandial (9).

A figura 2 apresenta o fluxograma para uso de insulinas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde.



Fonte: Brasil, 2024 (9)

Figura 2. Fluxograma para uso de insulinas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde.

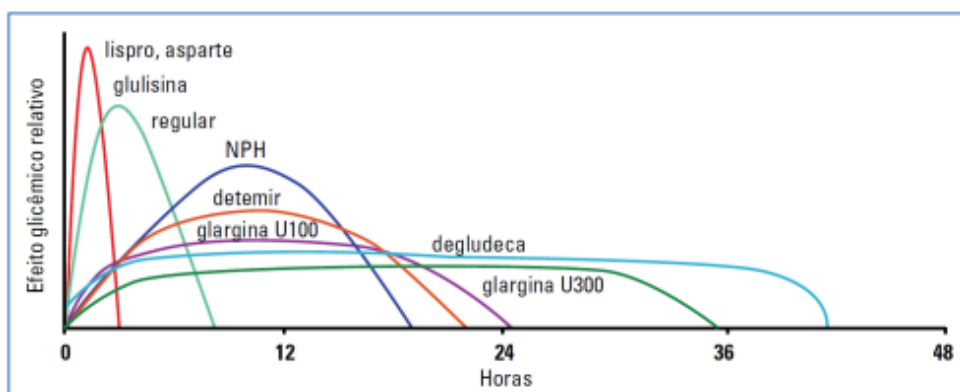
5 TECNOLOGIA

As insulinas humanas convencionais (NPH e regular) apresentam alguns desafios para o controle glicêmicos como, por exemplo, variabilidade na absorção, com considerável variação intra e interpessoal, e picos séricos pronunciados, por vezes sobrepostos (10). Essas características levam a grandes variações na glicemia e difícil controle glicêmico. Isso pode ser especialmente prejudicial visto que as estratégias intensivas para atingir a normoglicemia aumentam consistentemente o risco de hipoglicemias (11). A

hipoglicemia no diabetes inclui todos os episódios em que uma glicemia anormalmente baixa expõe o indivíduo a um risco em potencial (12). É uma complicação aguda, com sintomas desagradáveis que levam a uma piora na qualidade de vida, sendo considerada a principal barreira ao bom controle glicêmico. Assim, a ocorrência de episódios de hipoglicemia representa um desafio para médicos e pacientes na busca do melhor controle do diabetes.

Os eventos de hipoglicemia variam quanto a sua gravidade, sendo considerados graves quando requerem a intervenção de terceiros para seu manejo como, por exemplo, administração de carboidratos, glucagon ou para realizar manobras de ressuscitação (12). Os sintomas da hipoglicemia são diversos podendo incluir desde sintomas adrenérgicos como ansiedade, tremores, sudorese, palpitações, irritabilidade e náuseas, bem como sintomas neuroglicopênicos como dores de cabeça, visão borrada, parestesia, fraqueza, confusão mental, tonteira e outros mais graves como convulsões e coma (13). A ocorrência de episódios noturnos de hipoglicemia, conhecidos como hipoglicemia noturna, é comum entre pacientes tratados com insulinas e nestes casos os sintomas só serão percebidos quando o indivíduo acorda na manhã seguinte (11). A hipoglicemia noturna está associada à relevante morbidade e pode afetar a adesão à insulinoterapia devido ao receio dos pacientes de que esta ocorra (11).

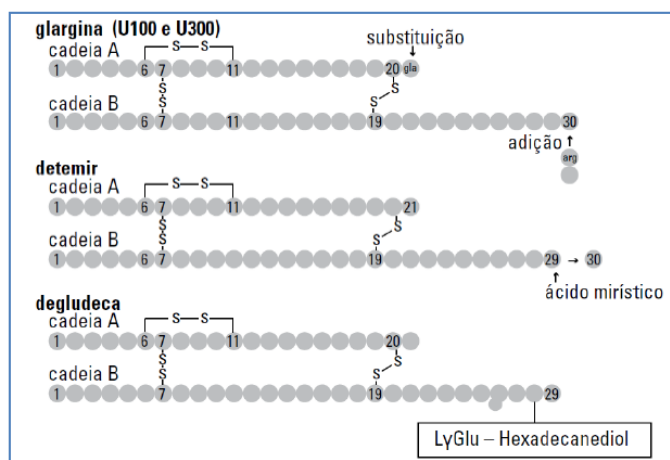
Neste contexto, o desenvolvimento dos de análogos de insulina recombinantes teve por objetivo a obtenção de compostos com melhores perfis farmacocinéticos. Estes análogos são moléculas resultantes de mudanças estruturais na molécula de insulina humana, obtida a partir da tecnologia do DNA-recombinante com o objetivo de estender a duração do efeito (no caso de insulinas basais) e diminuir a variação interindividual (10). Atualmente existem no mercado diferentes análogos de insulina que são classificadas de acordo com a duração de sua ação em curta, longa e ultralonga (figura 3).



Fonte: Reproduzido de SBD, 2018 (14)

Figura 3. Tipos de insulinas e análogos de insulina de acordo com a sua duração de ação.

O presente relatório trata sobre as insulinas análogas de ação longa glargina, detemir e degludeca que são resultado de alterações realizadas a partir da molécula de insulina humana como ilustrado na figura 4.



Fonte: Reproduzido de SBD, 2018 (14)

Figura 4. Alterações na molécula de insulina humana para a produção de insulinas análogas de ação longa.

5.1 Ficha técnica análogo de insulina glargina (GLA)

Adaptado de Brasil, 2019 (15).

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Insulina glargina.

Nome comercial: Basaglar®, Glargilin®, Lantus®, Toujeo®, Veluxus®, Glatus®

Detentor do registro: Eli Lilly do Brasil LTDA (Basaglar®); Biomm AS (Glargilin®); Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda (Lantus® e Toujeo®) e Medley Farmacêutica LTDA (Veluxus®); Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda (Glatus®); Equilibrio Comércio De Produtos Farmacêuticos Ltda Epp (Semglee®)

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

Patente: BR112012000177 (formulação; vigência prevista até 02/07/2030); PI0920881 (formulação; vigência prevista até 09/10/2029); BR112012002934 (formulação; vigência prevista até 09/08/2030); BR112012011403 (formulação; vigência prevista até 11/11/2030); BR112012029131 (formulação; vigência prevista até 18/05/2031); BR112015011179 (formulação; vigência prevista até 24/05/2033); BR122019006884 (formulação; vigência prevista até 18/05/2031).¹

¹ Para mais informações, consultar o apêndice

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 em adultos e crianças a partir de 2 anos de idade. Glatius® e Semglee® sem bula registrada na 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. 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.

Contraindicações: Hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer componente do produto.

Gravidez e amamentação: Categoria de risco na gravidez: C. Insulina glargina pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessária. Não se espera efeitos metabólicos com a ingestão de insulina glargina pelo recém-nascido lactente, uma vez esta é digerida no trato gastrointestinal.

Precauções:

- Administração: Não administrar por via intravenosa ou em uma bomba de insulina, devido ao aumento do risco de hiperglicemia grave (Basaglar® e Lantus®).
- Administração: Não diluir ou misturar com qualquer outro produto ou solução de insulina, pois isso pode alterar a farmacocinética e farmacodinâmica (Lantus®).
- Cardiovascular: a retenção de líquidos, que pode precipitar ou agravar a insuficiência cardíaca, pode ocorrer, particularmente quando usada em combinação com uma tiazolidinediona; monitorização recomendada e redução da dose ou descontinuação pode ser necessária (Basaglar®, Lantus® e Toujeo®).
- Idosos: aumento do risco de hipoglicemia, que pode ser difícil de reconhecer nessa população; conservador deve-se iniciar com menor dose inicial, com pequenos incrementos de dose e menor dose de manutenção (Basaglar® e Lantus®).
- Endócrino e Metabólico: Hiperglicemia ou hipoglicemia podem ocorrer; monitorização recomendada (Toujeo®).

- 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®).
- Endócrino e Metabólico: Hipoglicemia prolongada pode ocorrer se usada durante períodos de rápido declínio da função hepática ou renal; uso não recomendado para Lantus®.
- Endócrino e Metabólico: A hipocalcemia pode ocorrer e pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular ou morte; monitoramento recomendado (Basaglar®, Lantus® e Toujeo®).
- Hepática: A insuficiência hepática pode reduzir as necessidades de insulina; monitoramento recomendado e ajuste de dose pode ser necessário (Basaglar® e Lantus®).
- Imunológico: Foram notificadas reações alérgicas, incluindo anafilaxia, com produtos de insulina; interromper o uso (Basaglar®, Lantus® e Toujeo®).
- 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®).
- Erros de medicação: Foram relatados erros inadvertidos, especialmente com insulinas de ação rápida; verifique o rótulo do produto antes da injeção (Basaglar® e Lantus®).
- Renal: A insuficiência renal pode reduzir as necessidades de insulina; monitoramento recomendado e ajuste de dose pode ser necessário (Basaglar® e Lantus®).

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%).
- 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.

5.2 Ficha técnica – Insulina Detemir (Det)

Adaptado de Brasil, 2019 (15)

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Insulina detemir.

Nome comercial: Levemir®

Detentor do registro: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA.

Fabricante: Novo Nordisk A/S.

Patente: PI0517341 (formulação; “*SUB JUDICE*”; vigência prevista até 14/11/2025).²

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.

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). 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. Pode ser utilizado em qualquer hora do dia, sempre no mesmo horário. Em todos os casos, individualizar a dosagem com base na resposta clínica.

Contraindicações: Hipersensibilidade à insulina detemir ou a qualquer um dos excipientes do produto. Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

Gravidez e amamentação: Categoria de risco na gravidez: A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista. Nenhum efeito metabólico da ingestão de insulina detemir é esperado nos recém-nascidos amamentados uma vez que a insulina detemir, é transformada em aminoácidos no trato gastrointestinal humano. No entanto, mulheres que amamentam podem necessitar de ajustes na dose de insulina.

Precauções:

- Administração: Não use com bombas de infusão de insulina.
- 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.
- Alterações na terapia: Alterações na força da insulina, fabricante, tipo ou método de administração podem exigir ajuste de dose; monitorização recomendada.
- Endócrino e metabólico: Não administrar por via intravenosa ou via intramuscular devido ao aumento do

² Para mais informações, consultar o apêndice

risco de hipoglicemia grave.

- 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.

- Endócrino e metabólico: A recuperação da hipoglicemia pode ser retardada devido a efeitos prolongados.

- Hepática: A insuficiência hepática pode reduzir as necessidades de insulina; monitorização rigorosa recomendada e ajuste de dose pode ser necessário.

Imunológico: Pode ocorrer reação alérgica grave, incluindo anafilaxia.

Renal: A insuficiência renal pode reduzir as necessidades de insulina; monitorização rigorosa recomendada e ajuste de dose pode ser necessário.

População especial: Idosos correm maior risco de hipoglicemia; ser conservador na dose inicial, nos incrementos de dose e na dose de manutenção.

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%).

Eventos graves: Endócrino Metabólico: hipoglicemia grave (adulto, 5% a 8,7%; pediátrico, 1,7% a 15,9%).

Imunológico: reação de hipersensibilidade.

5.3 Ficha técnica – Insulina Degludeca (Deg)

Adaptado de Brasil, 2019 (15)

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Insulina degludeca.

Nome comercial: Tresiba®.

Detentor do registro: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA.

Fabricante: Novo Nordisk A/S

Patente: PI0820535 (formulação; vigência prevista até 14/11/2028); PI1014760 (formulação; vigência prevista até 25/06/2030); PI0413276 (formulação; “*SUB JUDICE*”; vigência prevista até 22/07/2024).³

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:

³ Para mais informações, consultar o apêndice

Adultos não tratados previamente com insulina: Dose inicial de 10 unidades subcutânea uma vez por dia. Para os que estão em uso de insulina: manter 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.

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.

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

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

Gravidez e amamentação: Categoria de risco na gravidez: A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista. Não há experiência clínica com insulina degludeca durante a amamentação. Nenhum efeito metabólico da insulina degludeca é esperado no recém-nascido/bebê lactente. Estudos de reprodução animal com insulina degludeca não revelaram quaisquer efeitos adversos na fertilidade.

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.
- Endócrino e metabólico: Alterar tipo de insulina, fabricante, tipo ou método pode afetar o controle glicêmico; monitorização recomendada.
- 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.
- Endócrino e metabólico: A hipocalcemia pode ocorrer e pode levar à paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte; monitorização recomendada.
- Comprometimento hepático: Aumentar a monitorização da glicose no sangue e ajustar a dose conforme necessário.
- Imunológico: Podem ocorrer reações alérgicas generalizadas graves, potencialmente fatais, incluindo anafilaxia; interromper o uso.
- Erro de medicação: Misturas acidentais entre produtos de insulina basais e outras insulinas foram relatadas; verifique sempre o rótulo antes da injeção.
- 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.

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%).
- Eventos graves: Cardiovascular: edema, insuficiência cardíaca. Metabolismo endócrino: hipoglicemia (diabetes tipo 1, 93% a 99,4%; diabetes tipo 2, 28,5% a 80,9%), hipocalcemia. Imunológico: reação de hipersensibilidade.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Com o objetivo de avaliar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança das insulinas análogas de ação prolongada para tratamento da diabetes mellitus tipo 2, foi realizada uma revisão rápida da literatura. A seguinte pergunta de pesquisa foi elaborada:

Pergunta: As insulinas análogas de ação prolongada são eficazes e seguras para o tratamento de pacientes adultos não gestantes com diabetes mellitus tipo 2 comparadas à insulina NPH?

A revisão baseou-se no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) apresentado no quadro 1.

Quadro 1. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa.

População	Pacientes adultos não gestantes com diabetes mellitus tipo 2
Intervenção	Insulinas análogas de ação prolongada: glargina, detemir e degludeca
Comparador	Insulina NPH
Desfechos	Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c) Glicemia de jejum Ocorrência de eventos de hipoglicemia totais, graves e noturnos. Segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com metanálise

Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que atendessem à estratégia PICOT estabelecida e que tenham sido publicadas nos últimos 10 anos, limitando-se os resultados às evidências mais recentes. As buscas foram realizadas em 30 de abril de 2024 utilizando as estratégias apresentadas no quadro 2:

Quadro 2. Estratégias de busca.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed) 30/04/2024	("insulin, long acting"[MeSH Terms] OR "insulin long acting"[Title/Abstract] OR "long acting insulin"[Title/Abstract] OR "long acting insulin"[Title/Abstract] OR "basal insulin*"[Title/Abstract] OR "Insulin Glargine"[MeSH Terms] OR "glargine*"[Title/Abstract] OR "lantus*"[Title/Abstract] OR "basaglar*"[Title/Abstract] OR "Insulin Detemir"[MeSH Terms] OR "detemir*"[Title/Abstract] OR "levemir*"[Title/Abstract] OR "insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "degludec*"[Title/Abstract]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematic review[Filter])	196
Embase 30/04/2024	('long acting insulin'/exp OR 'basal insulin':ab,ti OR 'insulin glargine':ab,ti OR 'insulin detemir':ab,ti OR 'insulin degludeca':ab,ti) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'preprint'/it OR 'review'/it)	236
Total de referências selecionadas		8

A remoção de duplicatas e triagem dos estudos encontrados foi realizada com o auxílio do *software* Rayyan[®] (16). Em uma primeira etapa de triagem, os títulos e resumos dos registros recuperados foram lidos para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa. Todas as referências com indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura de texto completo. Os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel[®]. As etapas foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Potenciais discordâncias foram discutidas e resolvidas em consenso.

6.1 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de 432 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 20 estudos para leitura de texto completo. Após leitura do texto completo foram identificadas oito revisões sistemáticas publicadas nos últimos dez anos que atenderam aos critérios de elegibilidade (figura 5). Dentre estas, a revisão sistemática com metanálise em rede de Dehghani *et al.* (17) é mais atualizada tendo incluído ensaios clínicos randomizados de fase 3 que compararam insulinas de ação prolongada entre si para os desfechos controle glicêmico, ganho de peso e hipoglicemia em adultos com diabetes tipo 2 publicados até novembro de 2023. A população de interesse incluiu tanto indivíduos sem exposição prévia à insulina quanto aqueles já expostos, abrangendo uma gama diversificada de pacientes. Também incluiu todos os análogos de insulina e comparadores de interesse para o presente relatório. Diante disso, decidiu-se por selecionar o estudo de

Dehghani *et al.* (17) para apresentação neste relatório já que ele foi considerado o mais adequado para responder à pergunta de pesquisa proposta.

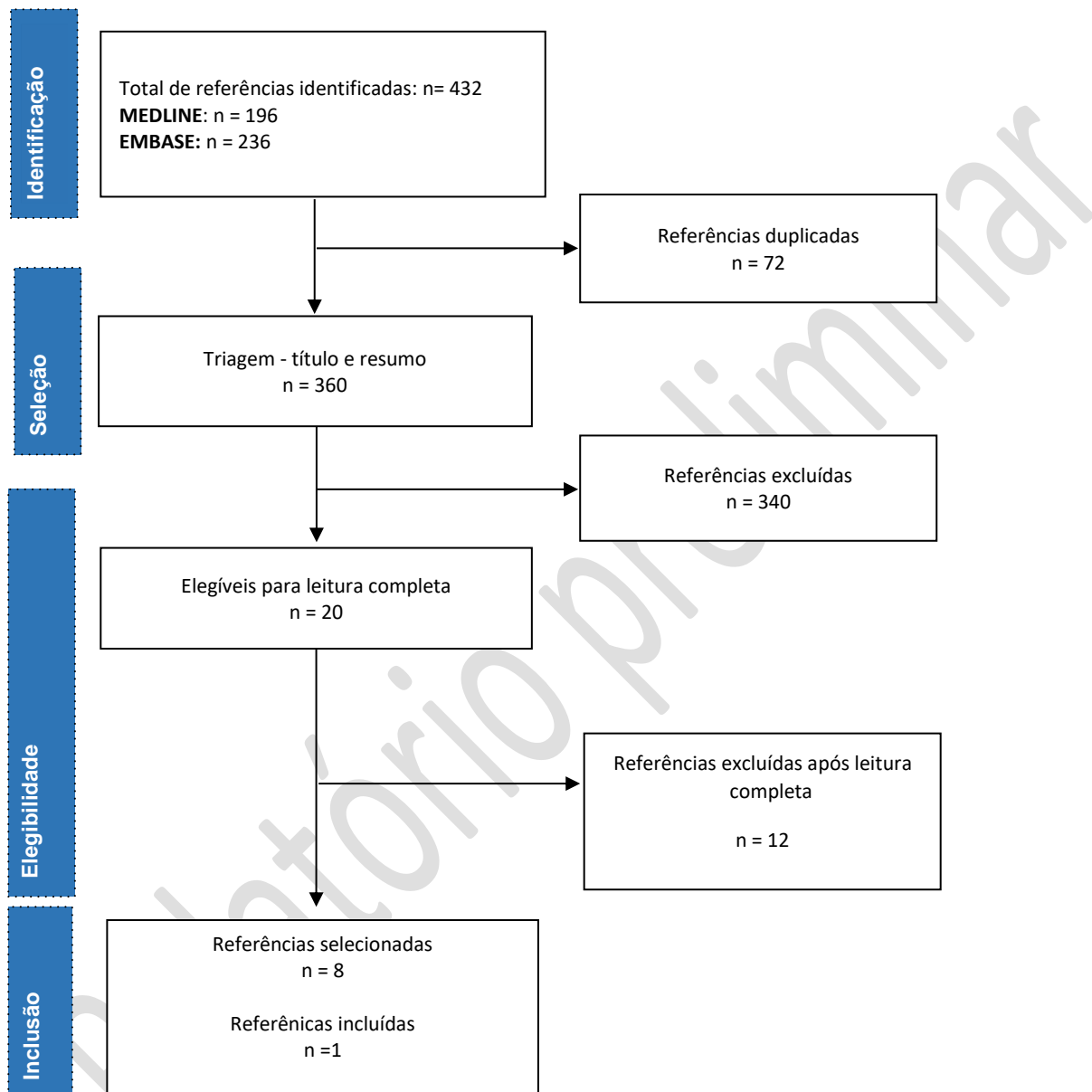


Figura 5. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.

6.3 Descrição da revisão sistemática de Dehghani *et al.*

O estudo de Dehghani *et al.* (17) trata-se de uma revisão sistemática com metanálise em rede de ensaios clínicos randomizados (ECR) cujo objetivo foi avaliar a eficácia comparativa de diferentes tipos de

insulina e análogos de insulina basal. Foi realizada busca sistemática e abrangente nas bases de dados MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Scopus e ISI e em listas de referência até novembro de 2023 além de buscas adicionais em resumos de congressos e no *ClinicalTrials.gov*. Não houve restrição de idiomas. Ademais, quando necessário, dados adicionais foram recuperados com especialistas na área e outros pesquisadores. Dois autores realizaram a seleção dos estudos por título, resumo e texto completo de forma independente. As discordâncias foram resolvidas por consenso.

Foram elegíveis todos os ECR que compararam insulina basal de ação prolongada em:

- a) Pacientes adultos com DM2 e que avaliaram os seguintes desfechos: controle de glicemia, ganho de peso e hipoglicemia. A população do estudo foi variada abrangendo desde pacientes sem tratamento prévio com insulina ou hipoglicemiantes orais, quanto pacientes experimentados.
- b) Em um cenário cujos braços do estudo contemplassem ao menos duas insulinas basais, quando as intervenções compreendiam esquemas de insulina basal em *bolus*, os estudos só eram incluídos se os componentes de ação rápida dos tratamentos em diferentes grupos fossem exatamente iguais;
- c) Os desfechos primários incluíram: hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia de jejum, mudança de peso corporal, hipoglicemia geral, noturna e grave;
- d) Tempo mínimo de acompanhamento de 12 semanas;

Além dos critérios apresentados acima, foi considerada fundamental a adoção de um processo de randomização rigoroso, evidenciado por equilíbrio dos fatores prognósticos entre os grupos. Foram excluídos estudos que incluíram participantes com doenças cardiovasculares ou renais, ou participantes com fatores de risco conhecidos para essas doenças.

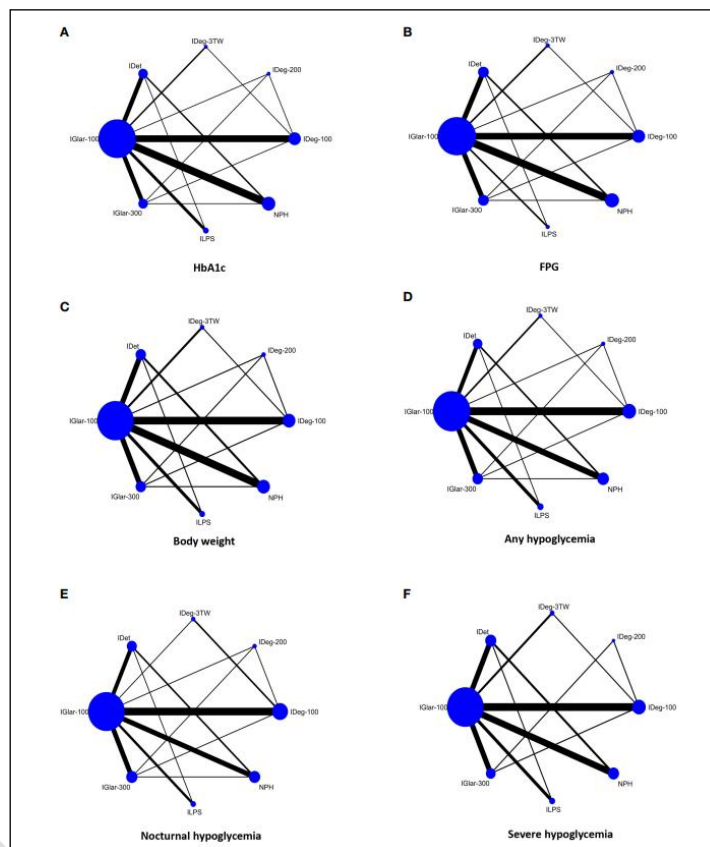
A revisão sistemática incluiu 46 ECR publicados entre 2000 e 2021. A idade média dos participantes foi de 58,7 (54-66) anos, e o tempo médio de seguimento foi de 38 semanas, os participantes tinham DM2, em média, há 10,8 (6,8-16) anos. Os níveis médios de HbA1c e índice de massa corporal (IMC) no início do estudo foram de 8,5% (7,1-9,5) e 30,2% (24,6-36,6), respectivamente.

Todos os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés com a ferramenta RoB 2, sendo a maioria considerada de baixo risco. Foi realizada análise de sensibilidade excluindo os dois estudos avaliados com alto risco de viés a fim de assegurar a confiabilidade dos resultados.

Para metanálise em rede foram estabelecidos como critérios de inclusão homogeneidade metodológica, clínica e de linha de base e conduzidas análises por desfecho o que incluiu: 44 ECR que avaliaram as mudanças na HbA1c; 38 ECR para avaliação do peso corporal; 43 ECR para avaliação da hipoglicemia geral e 40 ECR para o desfecho de hipoglicemia noturna.

Os gráficos de rede contrastam os efeitos das insulinas basais nos níveis de HbA1c, glicemia de jejum (FPG), peso corporal, hipoglicemia geral, noturna e grave formando seis redes, como apresentado na figura

6. Os análogos de insulina basais considerados nas análises principais foram glargina 100 U/ml (IGlar-100), glargina 300 U/ml (IGlar-300), detemir (IDet), degludeca 100 U/ml (IDeg-100), degludeca 200 U/ml (IDeg-200), degludeca 3 vezes por semana (IDeg-3TW), NPH e insulina lispro protaminada (ILPS). Entre todas as comparações, a IGlar-100 foi o tratamento mais frequentemente utilizado (com mais participantes designados nos ensaios). O número de ECR comparando o IGlar-100 com NPH e IDeg-100 foi superior aos outros comparadores em todas as redes.



Legenda: A) HbA1c: hemoglobina glicada; B) FPG: glicemia de jejum; C) peso corporal; D) qualquer hipoglicemia; E) hipoglicemia noturna e F) hipoglicemia grave. Fonte: Reproduzido de Dehghani *et al* (17)

Figura 6. Gráficos de rede da metanálise em rede

Mudanças nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c)

Os resultados sumarizados em diferenças de médias das 28 comparações diretas e indiretas, revelaram que IDeg-200 (DM: -0,21% IC 95%: -0,12% a -0,30%), IDeg-100 (DM: -0,15% IC 95%: -0,02% a -0,27%), IDeg-3TW (DM: -0,27% IC 95%: -0,08% a -0,45%), IDet (DM: -0,23% IC 95%: -0,10% a -0,36%) e NPH (DM: -0,16% IC 95%: -0,05% a -0,27%) são mais eficazes do que IGlar-100 na redução do nível de HbA1c com significância estatística. Não foram identificadas outras diferenças significativas na comparação entre insulinas basais em relação às mudanças nos níveis de hemoglobina glicada. Os resultados sugerem que as

diferenças observadas não são clinicamente relevantes e, por isso, concluindo-se que todas são igualmente eficazes na redução da HbA1c.

Mudança nos níveis da glicemia de jejum

Para esta metanálise em rede foram incluídos e analisados 40 ECR comparando oito tipos de insulinas basais. As estimativas de metanálise para as 28 comparações diretas e indiretas indicaram que IDeg-100 (-8,60 [IC 95% -12,79, -4,42]), IDeg-200 (-3,33 [IC 95% -6,18, -0,49]) e IDeg 3TW (-9,98 [IC 95% -15,68, -4,28]) apresentaram maior redução na glicose plasmática comparativamente à insulina NPH com significância estatística, entretanto essa diferença não foi considerada clinicamente relevante. Esses resultados foram consistentes em análises de sensibilidade, em que os estudos foram restritos a ECR com baixo risco de viés e um tamanho de amostra superior a 100 pacientes em cada grupo de tratamento. Não foi evidenciado viés de publicação na análise do gráfico de funil, desse modo não há evidências de que estudos menores tenham influenciado na metanálise. A análise concluiu que, na maioria dos casos, não há diferença clinicamente relevante entre as insulinas basais em relação à redução da glicose plasmática em pacientes com DM2.

Hipoglicemia Geral

Hipoglicemia geral ou qualquer hipoglicemia foi definida como a presença de sintomas típicos associados a hipoglicemia com ou sem nível de glicose plasmática $\leq 3,9$ mmol/L. Os resultados da metanálise em rede revelaram que o uso de todos os análogos de insulina basal, exceto IDeg-3TW, foram associados a menores riscos de hipoglicemia quando comparados à insulina NPH com significância estatística (figura 6). Já a degludeca e detemir mostraram-se superiores à IGlár-100 quanto à redução da ocorrência de qualquer evento de hipoglicemia (IDeg-200 [OR: 0,78 IC 95% 0,66-0,93]; IDeg-100 [OR: 0,69 IC 95% 0,51-0,92]). IGlár-100 também foi associada a maiores chances de hipoglicemia geral comparados com a IDet (OR:1,38 IC 95% 1,15-1,65). Não foram observadas diferenças significativas em outras comparações (figura 7).

Hipoglicemia noturna

Quarenta ECR foram incluídos na metanálise em rede para investigar os efeitos das insulinas e análogos na ocorrência de hipoglicemia noturna, definida como a ocorrência de qualquer evento hipoglicêmico entre a 0h e 06h da manhã. Todos os análogos, exceto IDeg-3TW e ILPS, foram superiores à insulina NPH na prevenção de episódios de hipoglicemia noturnos, com OR variando entre 0,32 (IC 95% 0,22-0,45) para comparação IDeg-100 vs. NPH e 0,58 (0,48-0,69) para a comparação IGlár-100 vs. NPH. A IDeg-100

parece ser superior aos demais análogos na prevenção de eventos de hipoglicemia noturnos. Os resultados são apresentados na figura 7.

Hipoglicemia grave

Para o desfecho de hipoglicemia grave, 35 ECR foram avaliados. Hipoglicemia grave foi definida de forma homogênea entre os estudos como um evento que exigia assistência ou intervenção de terceiros. Apenas IDeg-100 e IDeg-300 mostraram-se superiores às demais por reduzir o risco de hipoglicemia grave com OR de 0,38 (IC 95%: 0,20 - 0,75), 0,41 (IC 95%: 0,23 - 0,70), 0,15 (IC 95%: 0,04 - 0,52) e 0,28 (IC 95%: 0,13-0,59 *versus* IGlax-100, IDet, ILPS e NPH, respectivamente. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para as demais comparações (figura 7).

Relatório preliminar

A

(D) Occurrence of overall/any hypoglycemia (OR, odds ratio and 95% CI)							
IDeg-200							
1.14 (0.84,1.55)	IDeg-100						
0.75 (0.46,1.22)	0.66 (0.38,1.13)	IDeg-3TW					
0.91 (0.71,1.18)	0.80 (0.56,1.13)	1.21 (0.74,1.99)	IGlar-300				
0.78 (0.66,0.93)	0.69 (0.51,0.92)	1.04 (0.66,1.65)	0.86 (0.71,1.04)	IGlar-100			
1.08 (0.87,1.35)	0.95 (0.71,1.27)	1.44 (0.88,2.35)	1.19 (0.91,1.54)	1.38 (1.15,1.65)	IDet		
0.86 (0.62,1.19)	0.75 (0.51,1.13)	1.14 (0.67,1.95)	0.94 (0.69,1.28)	1.10 (0.83,1.44)	0.80 (0.57,1.10)	ILPS	
0.59 (0.46,0.75)	0.52 (0.37,0.73)	0.78 (0.48,1.28)	0.65 (0.51,0.81)	0.75 (0.63,0.90)	0.55 (0.42,0.70)	0.69 (0.50,0.94)	NPH
(E) Occurrence of nocturnal hypoglycemia (OR, odds ratio and 95% CI)							
IDeg-200							
1.29 (0.93,1.78)	IDeg-100						
0.54 (0.28,1.05)	0.42 (0.20,0.88)	IDeg-3TW					
0.72 (0.56,0.93)	0.56 (0.39,0.80)	1.32 (0.65,2.67)	IGlar-300				
0.71 (0.59,0.84)	0.55 (0.40,0.75)	1.30 (0.66,2.57)	0.99 (0.82,1.19)	IGlar-100			
0.93 (0.75,1.16)	0.72 (0.54,0.98)	1.72 (0.86,3.43)	1.30 (1.01,1.67)	1.32 (1.11,1.56)	IDet		
0.51 (0.36,0.72)	0.40 (0.26,0.61)	0.94 (0.45,1.98)	0.71 (0.52,0.98)	0.72 (0.53,0.98)	0.55 (0.39,0.77)	ILPS	
0.41 (0.32,0.53)	0.32 (0.22,0.45)	0.75 (0.37,1.52)	0.57 (0.45,0.71)	0.58 (0.48,0.69)	0.44 (0.34,0.56)	0.80 (0.57,1.13)	NPH
(F) Occurrence of severe hypoglycemia (OR, odds ratio and 95% CI)							
IDeg-200							
1.82 (0.82,4.02)	IDeg-100						
0.67 (0.12,3.80)	0.37 (0.06,2.32)	IDeg-3TW					
0.86 (0.46,1.63)	0.47 (0.21,1.05)	1.28 (0.22,7.51)	IGlar-300				
0.69 (0.44,1.10)	0.38 (0.20,0.75)	1.03 (0.19,5.73)	0.81 (0.52,1.25)	IGlar-100			
0.74 (0.41,1.34)	0.41 (0.23,0.70)	1.10 (0.19,6.37)	0.86 (0.47,1.55)	1.06 (0.71,1.59)	IDet		
0.27 (0.09,0.86)	0.15 (0.04,0.52)	0.40 (0.05,3.02)	0.32 (0.11,0.92)	0.39 (0.14,1.12)	0.37 (0.12,1.14)	ILPS	
0.51 (0.29,0.90)	0.28 (0.13,0.59)	0.76 (0.13,4.34)	0.59 (0.35,1.00)	0.74 (0.53,1.02)	0.69 (0.41,1.16)	1.87 (0.63,5.61)	NPH
High Certainty Based on GRADE Ratings							
Moderate Certainty Based on GRADE Ratings							
Low Certainty Based on GRADE Ratings							
Very Low-Certainty Based on GRADE Ratings							

Fonte: Reproduzido de Dehghani *et al* (17).As tabelas mostram OR (IC 95%) coluna *versus* linha.

Figura 7. Estimativa da metanálise em rede comparando insulinas basais em relação aos desfechos de hipoglicemia para DM2.

Em resumo, os resultados desta metanálise mostraram que o uso de análogos de insulina de ação longa está associado a menor risco de ocorrência de qualquer evento de hipoglicemia e hipoglicemia noturna em comparação à insulina NPH, evidência que foi considerada de certeza baixa a alta pelo sistema GRADE (figura 6). No entanto não parece haver diferença importante entre os análogos de insulina e a insulina NPH quanto

à ocorrência de hipoglicemia grave, exceto em relação à degludeca que parece ser superior aos demais comparadores.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-utilidade incremental do uso de análogos de insulina de ação prolongada em comparação com a alternativa utilizada no SUS (insulina NPH) para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2. A análise seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (18).

As principais características da análise foram sumarizadas conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (19) e são apresentadas no quadro 3.

Quadro 3. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Tipo de estudo	Custo-utilidade
População-alvo	Pacientes adultos não gestantes com diabetes mellitus tipo 2
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Análogos de insulina de ação prolongada glargina, detemir e degludeca.
Horizonte temporal	Um ano
Taxa de desconto	Sem taxa de desconto devido ao horizonte temporal de um ano
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>quality adjusted life years - QALY</i>)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas

7.1.1 População-alvo

Para esta análise foram considerados pacientes adultos não gestantes com diabetes mellitus tipo 2.

7.1.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS) na qual foram considerados os custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

7.1.3 Horizonte temporal

Os desfechos avaliados foram eventos anuais de hipoglicemia grave de forma que um horizonte temporal de um ano foi considerado adequado para auferir os custo e efetividade do tratamento e, conseqüentemente, para expressar a custo-efetividade da tecnologia.

7.1.4 Taxa de desconto

Não houve aplicação de taxa de desconto dado o horizonte temporal de um ano.

7.1.5 Abordagem analítica

Para análise de custo-utilidade foi construída uma árvore de decisão no *software* TreeAge®, comparando as quatro opções terapêuticas que prevê a ocorrência de dois eventos mutuamente exclusivos, a saber com hipoglicemia grave e sem hipoglicemia grave (figura 8).

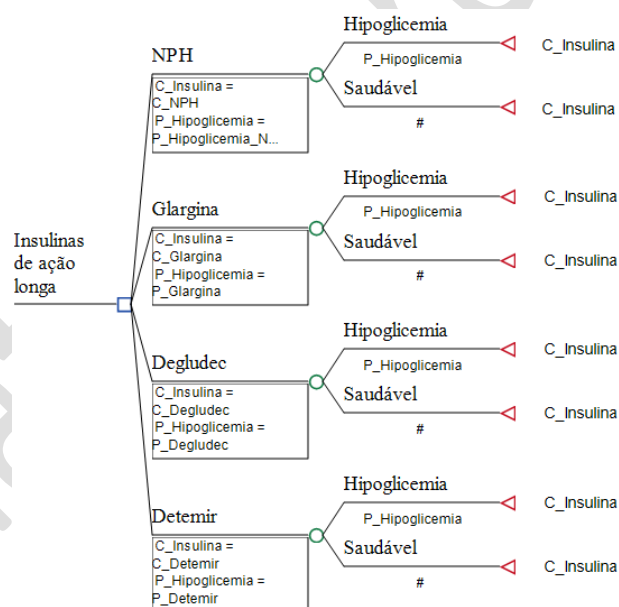


Figura 8. Árvore de decisão representando os desfechos de hipoglicemia grave para os tratamentos em comparação.

7.1.6 Medidas de eficácia

A eficácia dos tratamentos foi expressa como a probabilidade de ocorrência de eventos de hipoglicemia grave. Para tal, considerou-se a probabilidade de evento de hipoglicemia grave em pacientes tratados com insulina NPH conforme relatado por Donnelly *et al.* (20) que foi igual a 0,35 episódios por

paciente-ano (IC95% 0,05 – 0,65). Sobre esta taxa foi aplicado o *odds ratio* estimado por Dehghani *et al.* (17) conforme descrito na seção 6.3, sendo este igual a 0,28 (IC95% 0,13 – 0,59) para a degludeca 100 UI/ml. Para glargina e detemir foi considerado um *odds ratio* igual a 1, tendo em vista que não foi observada diferença significativa na ocorrência de hipoglicemia grave entre estes análogos e a insulina NPH (figura 7).

7.1.7 Medidas de utilidade

Foi considerada uma desutilidade média anual igual a 0,012 para ocorrência de evento de hipoglicemia conforme descrito no relatório de avaliação do *The National Institute for Health and Care Excellence* (21).

7.1.8 Estimativa de recursos e custos

Os preços unitários da insulina NPH foram fornecidos pelo Ministério da Saúde e são baseados nos preços de referência praticados no último processo aquisitivo do órgão. Já para os análogos de insulina de ação prolongada, foi adotada a média dos preços das compras do Ministério da Saúde consultados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde. Os preços unitários são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Preços unitários estimados para as insulina NPH e análogos de insulina de ação prolongada.

Insulina ou análogo	Preço unitário
Insulina NPH 100 UI/ml frasco 10 ml	R\$ 15,96
Insulina NPH 100 UI/ml tubete 3 ml	R\$ 16,47
Glargina 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 19,00
Detemir 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 57,92
Degludeca 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 110,20

Para o cálculo do custo anual do tratamento por paciente, considerou-se o consumo médio diário para cada tipo de insulina de acordo com dados fornecidos pelo Ministério da Saúde (tabela 2). No caso da insulina NPH, assumiu-se que 30% dos pacientes receberiam a apresentação frasco de 10 ml e 70% receberiam a apresentação tubete 3 ml (22). Os resultados são apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Custo médio anual por paciente.

Insulina ou análogo	Consumo diário estimado (UI)	Custo médio anual por paciente
Insulina NPH 100 UI/ml	45	R\$ 709,86

Glargina 100 UI/ml	36	R\$ 832,20
Detemir 100 UI/ml	45	R\$ 3.170,88
Degludeca 100 UI/ml	33	R\$ 4.531,96

7.1.9 Análise de sensibilidade

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi conduzida análise de sensibilidade determinística univariada para cada uma das comparações de tratamento.

Para avaliar a incerteza paramétrica das estimativas adotadas na análise econômica completa desenvolvida foi realizada análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo. Para cada parâmetro considerado na análise de sensibilidade do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis, sendo a Gamma para custos, Log-normal para o *Odds Ratio* e Beta para probabilidade.

7.1.10 Resultados

As estimativas obtidas permitiram avaliar os custos e os resultados em saúde para as intervenções e compará-las. Todas as alternativas, exceto a degludeca, foram dominadas pela insulina NPH. No caso da degludeca, dada a diferença de efetividade, ainda que de pouca magnitude, foi verificado um ganho 0,002472 QALY em 1 ano. Com isso, a RCEI da comparação degludeca *versus* insulina NPH foi igual a R\$ 1.546.181,23 por QALY adicional. A tabela 3 e a figura 9 apresentam os resultados da análise.

Tabela 3. Resultados da análise de custo-utilidade

Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	QALY	QALY Incremental	Razão de custo-efetividade incremental R\$/QALY
Insulina NPH	709,80		0,87646		
Glargina	832,20	122,40	0,87646	0	-
Detemir	3.170,88	2461,08	0,87646	0	-
Degludeca	4.531,96	3822,16	0,87893	0,002472	1.546.181,23

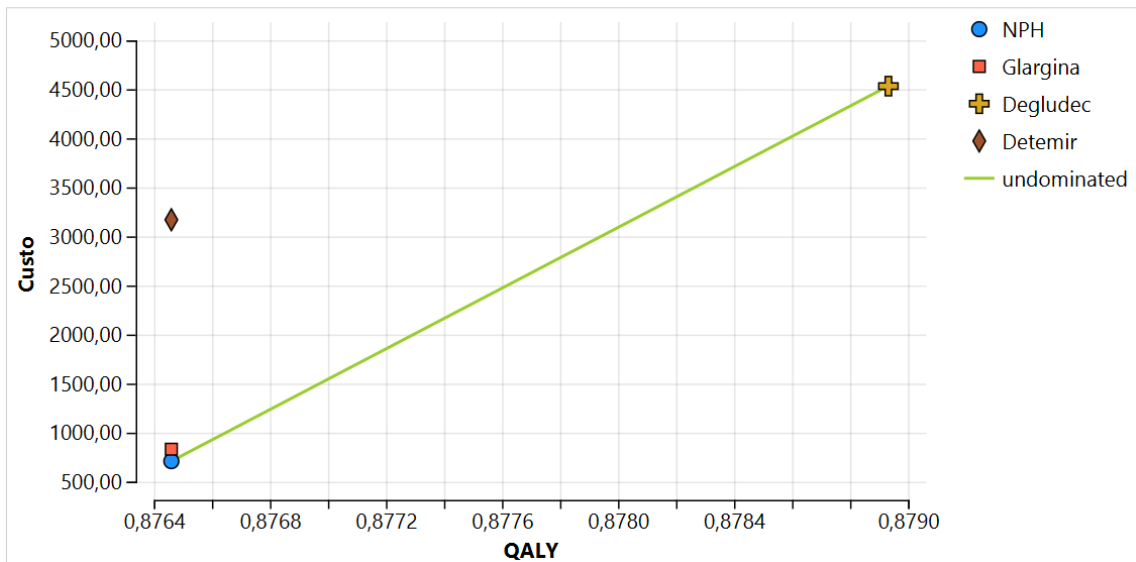


Figura 9. Custo-efetividade dos análogos de insulina de ação prolongada

A análise de sensibilidade determinística da comparação insulina NPH *versus* degludeca, mostrou que a probabilidade hipoglicemia grave foi a variável que mais impactou os resultados, seguida da desutilidade do evento de hipoglicemia grave (figura 10). Todas as variações propostas para os parâmetros não foram suficientes para resultar em uma RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00 mostrando que nenhuma das alternativas comparadas seria custo-efetiva com um bom grau de certeza. Na análise de sensibilidade probabilística, 100% das 1.000 simulações de Monte Carlo ficaram acima do limiar de disposição a pagar do SUS de R\$40.000/QALY.

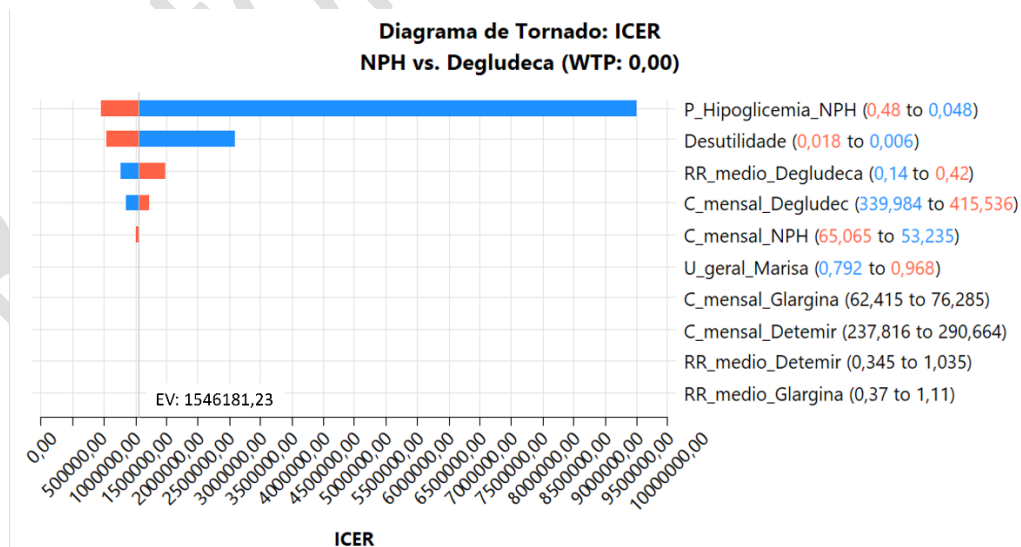


Figura 10. Diagrama de tornado das da comparação insulina NPH versus degludeca

7.2 Impacto Orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação dos análogos de insulina de ação prolongada para tratamento de pacientes com DM2 no SUS foi realizada análise de impacto orçamentário (AIO) considerando-se um horizonte temporal de cinco anos.

7.2.1 População elegível

A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico considerando-se a projeção da população de adultos brasileiros segundo o IBGE e a prevalência da diabetes igual a 7,4% segundo resultados da pesquisa Vigitel 2019 (23). Como as projeções internacionais preveem um aumento da prevalência do diabetes até o ano de 2045, foi aplicada uma taxa de crescimento na prevalência de diabetes igual a 2,5% ao ano estimada a partir dos dados da 9ª edição do *The International Diabetes Federation Diabetes Atlas* para o Brasil (24). Considerou-se ainda que 90 a 95% (estimativa pontual 92,5%) dos pacientes apresentam DM2 (9) e que 7,1% seriam usuários de insulina (25). A tabela 2 apresenta o número de pacientes com DM2 usuários de insulina projetado para o horizonte temporal da análise.

Tabela 4. População elegível ao uso de insulinas no horizonte temporal da análise (2025 a 2029).

Parâmetro	2025	2026	2027	2028	2029
População de adultos brasileiros	160.600.523	162.166.361	163.624.456	165.026.861	166.375.797
População com diabetes mellitus	13.968.552	14.457.363	14.952.038	15.457.195	15.973.131
Pacientes com diabetes mellitus tipo 2	12.920.911	13.373.060	13.830.635	14.297.905	14.775.146
Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 usuários de insulina	969.068	1.002.979	1.037.297	1.072.342	1.108.136

7.2.2 Market share

Foi considerado um *market share* de 30% no primeiro ano, 50% no segundo ano atingindo um valor máximo de 85% no terceiro ano. Como cenário alternativo, considerou-se um *market share* mais arrojado iniciando-se com 90% logo no primeiro ano e 100% a partir do segundo ano.

7.2.3 Custos

O custo anual estimado para insulina NPH foi baseado na média dos preços de referência praticados no último processo aquisitivo do Ministério da Saúde. Já para os análogos de insulina de ação prolongada, foi adotada a média dos preços das compras do Ministério da Saúde consultados no Sistema Integrado de

Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde. Os preços unitários são apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Preços unitários estimados para insulina NPH e análogos de insulina de ação prolongada.

Insulina ou análogo	Preço unitário
Insulina NPH 100 UI/ml frasco 10 ml	R\$ 15,96
Insulina NPH 100 UI/ml tubete 3 ml	R\$ 16,47
Glargina 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 19,00
Detemir 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 57,92
Degludeca 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 110,20

Para o cálculo do custo anual do tratamento por paciente, considerou-se o consumo médio diário para cada tipo de insulina de acordo com dados fornecidos pelo Ministério da Saúde (tabela 6). No caso da insulina NPH, assumiu-se que 30% dos pacientes receberiam a apresentação frasco de 10 ml e 70% receberiam a apresentação tubete 3 ml (22). Os resultados são apresentados na tabela 4.

Tabela 6. Custos médios anuais por paciente.

Insulina ou análogo	Consumo diário estimado (UI)	Custo médio anual por paciente
Insulina NPH 100 UI/ml	45	R\$ 709,86
Glargina 100 UI/ml	36	R\$ 832,20
Detemir 100 UI/ml	45	R\$ 3.170,88
Degludeca 100 UI/ml	33	R\$ 4.531,96

7.2.4 Resultados

O impacto orçamentário incremental total em cinco anos variou de cerca de R\$ 431,5 milhões para a o análogo de insulina glargina a cerca de R\$ 13,4 bilhões o análogo degludeca. Os resultados são apresentados nas tabelas 5 e 6.

Tabela 7. Impacto orçamentário total nos cenários com e sem análogos de insulina.

Ano	Cenário referência Insulina NPH	Cenário Glargina	Cenário Detemir	Cenário Degludeca
2025	R\$ 687.898.639,47	R\$ 723.466.650,48	R\$ 1.403.368.615,50	R\$ 1.799.062.722,05
2026	R\$ 711.970.717,42	R\$ 773.325.159,44	R\$ 1.946.148.843,12	R\$ 2.628.716.983,14
2027	R\$ 736.331.604,91	R\$ 844.202.986,72	R\$ 2.906.223.391,60	R\$ 4.106.292.465,94
2028	R\$ 761.208.677,45	R\$ 872.724.509,89	R\$ 3.004.410.580,12	R\$ 4.245.024.166,21
2029	R\$ 786.616.597,54	R\$ 901.854.648,94	R\$ 3.104.692.968,15	R\$ 4.386.716.238,33
Total	R\$ 3.684.026.236,79	R\$ 4.115.573.955,47	R\$ 12.364.844.398,49	R\$ 17.165.812.575,67

Tabela 8. Impacto orçamentário incremental total em cinco anos por tipo de análogo de insulina.

Ano	Glargina vs. NPH	Detemir vs. NPH	Degludeca vs. NPH
2025	R\$ 35.568.011,01	R\$ 715.469.976,03	R\$ 1.111.164.082,58
2026	R\$ 61.354.442,02	R\$ 1.234.178.125,70	R\$ 1.916.746.265,72
2027	R\$ 107.871.381,81	R\$ 2.169.891.786,69	R\$ 3.369.960.861,03
2028	R\$ 111.515.832,45	R\$ 2.243.201.902,68	R\$ 3.483.815.488,76
2029	R\$ 115.238.051,39	R\$ 2.318.076.370,61	R\$ 3.600.099.640,79
Total	R\$ 431.547.718,68	R\$ 8.680.818.161,70	R\$ 13.481.786.338,88

No cenário alternativo, em que o market share dos análogos de insulina seria de 90% no primeiro ano e 100% a partir do segundo ano, o impacto orçamentário incremental total variou de R\$ 623 milhões para o análogo glargina a cerca de R\$ 13,4 bilhões para a degludeca (tabela 9).

Tabela 9. Impacto orçamentário incremental total em cinco anos por tipo de análogo de insulina no cenário alternativo.

Ano	Glargina vs. NPH	Detemir vs. NPH	Degludeca vs. NPH
2025	R\$ 106.704.033,03	R\$ 2.146.409.928,09	R\$ 3.333.492.247,75
2026	R\$ 122.708.884,04	R\$ 2.468.356.251,41	R\$ 3.833.492.531,44
2027	R\$ 126.907.508,01	R\$ 2.552.813.866,69	R\$ 3.964.659.836,50
2028	R\$ 131.195.097,00	R\$ 2.639.061.061,97	R\$ 4.098.606.457,36
2029	R\$ 135.574.178,11	R\$ 2.727.148.671,30	R\$ 4.235.411.342,11
Total	R\$ 623.089.700,18	R\$ 12.533.789.779,46	R\$ 19.465.662.415,16

8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Recomenda considerar como alternativa à insulina NPH, o uso de insulina detemir ou insulina glargina nas seguintes situações (26):

- Pacientes que precisam da ajuda de um cuidador ou profissional de saúde para injetar insulina, e o uso de insulina detemir ou insulina glargina reduzir a frequência das injeções de duas para uma vez ao dia; ou
- O estilo de vida do paciente é restringido por episódios recorrentes de hipoglicemia sintomática e caso contrário, o indivíduo precisaria de injeções de insulina NPH duas vezes ao dia em combinação com medicamentos orais para redução da glicose.
- Pacientes que não atingem o seu alvo de HbA1c devido a hipoglicemia significativa; ou
- Pacientes que apresentam hipoglicemia significativa com insulina NPH, independentemente do nível de HbA1c alcançado; ou
- Pacientes que não podem usar o dispositivo necessário para injetar insulina NPH, mas poderiam administrar a sua própria insulina com segurança e precisão se fosse feita uma mudança para um dos análogos de insulina de ação prolongada; ou
- Pacientes que necessitam da ajuda de um prestador de cuidados ou profissional de saúde para administrar injeções de insulina e para quem a mudança para um dos análogos de insulina de ação prolongada reduziria o número de injeções diárias.

Canada's Drug Agency (CDA-AMC)

Recomenda que 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) (27).

A insulina degludeca é 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 às 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 (28).

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de pesquisa clínica da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, com ação prolongada.

A busca foi realizada em 22 de Julho de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaio Clínicos: E119: Diabetes mellitus não-insulino-dependente - sem complicações (1).
- (2) ClinicalTrials.gov: "Non-insulin dependent diabetes" | Other terms: "long-acting insulin" | "long-acting insulin" | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2019 (2).
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Non-insulin dependent diabetes) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status) (3).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram identificadas cinco tecnologias em desenvolvimento no horizonte tecnológico (quadro 4).

Quadro 4. Medicamentos potenciais para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, com ação prolongada.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
Icodeca (Awiqli®)	Agonista receptor de insulina	SC	Fase 3 (em andamento e completo) (3)	Anvisa: sem registro (4) EMA: 2024 (5) FDA: em processo de avaliação	NICE em processo de avaliação (6) CDA-AMC: Recomendado com condições (7)
Efsitora alfa			Fase 3 ^a (8,9,10,11 - centro no Brasil)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CDA-AMC sem avaliação
HR-17031 (INS-068 + SHR-20004)	Fase 3 ^b (12)				

	semelhante ao glucagon				
INS-068	não descrito		Fase 3 ^c (13)		
Icosema (icodec e semaglutida)	Agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon		Fase 3 ^d (14) Fase 3 ^a (15,16)		

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em Julho de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; CDA-AMC – Canada’s Drugs Agency. SC: subcutânea.

a completo

^b status desconhecido, previsto finalização em 2024.

^c ativo, não recrutando

^d recrutando

Insulina icodec é um análogo de insulina de ação prolongada com dose semanal para o potencial tratamento de diabetes tipo 1 e tipo 2. Em 2023, seu registro foi pedido para Europa, Estados Unidos e China. No Brasil ainda não possui registro válido, entretanto em 2023 já teve seu nome incluído na lista de denominações comuns brasileiras (4). Em 2024 foi aprovado para comercialização na Europa e Canadá (3,5). Existem diversos ensaios clínicos em andamento ou completos com a tecnologia (NCT06340854, NCT05823948, NCT04848480, NCT04760626, NCT04880850, NCT04795531, NCT04770532 e NCT04460885) (3).

Nas agências de ATS, a insulina icodec está sendo avaliada pelo NICE no momento (6) e foi recomendado pela *Canada’s Drug Agency* (CDA-AMC), em maio de 2024 para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, com a condicionante de que o custo total do medicamento não devesse exceder o custo total do medicamento análogo de insulina basal de ação prolongada menos dispendioso (7).

Insulina efsitora alfa é uma insulina basal de ação prolongada de última geração que consiste em uma insulina associada a um domínio Fc de cadeia única usando a mesma abordagem de fusão Fc usada para o dulaglutide GLP1-Fc, para o potencial tratamento sc uma vez por semana na diabetes tipo 1 e tipo 2. Em 2022 quatro ensaios clínicos de fase 3, multicêntricos, internacionais foram iniciados (NCT05662332, NCT05275400, NCT05462756, NCT05362058 – com centro no Brasil) para avaliar seu uso semanalmente na diabetes tipo 2 (8,9,10,11). O medicamento não possui registro sanitário ou avaliação de ATS.

HR-17031 é uma combinação de insulina basal de ação prolongada e análogo de GLP-1 (agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon), para o potencial tratamento injetável diário de ação prolongada para o diabetes, incluindo diabetes não dependente de insulina e com obesidade. Em maio de 2024, dois ensaios clínicos de fase 3 foram iniciados na China para diabetes mellitus tipo 2 (CTR20241516 e CTR20241529). Outro ensaio clínico de fase 2 foi iniciado em 2022 e tem previsão de finalização em 2024. Resultados preliminares apresentados em congresso científico demonstrou maior redução da hemoglobina

glicada após 26 semanas no grupo com a intervenção experimental (3,12). O medicamento não possui registro sanitário ou avaliação de ATS.

INS-068 é uma insulina basal de ação prolongada, para o potencial tratamento pela via subcutânea de diabetes tipo 1 e tipo 2. Em 2023, um ensaio clínico de fase 3 (NCT05699408) para o tratamento de diabetes tipo 2 foi iniciado na China (3,13). O medicamento não possui registro sanitário ou avaliação de ATS. Icosema é combinação de dose fixa de insulina icodec e semaglutida, para o tratamento potencial de diabetes tipo 2 (3). Alguns ensaios clínicos de fase 3 estão em andamento multicêntricos e internacionais (NCT06269107, CTR20220768, NCT05259033, NCT05013229, e o medicamento não possui registro sanitário ou avaliação de ATS.

Existem ensaios clínicos em andamento com o biossimilar da glargina para o tratamento com ação prolongada da diabetes mellitus tipo 2 (3).

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 17 de julho de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>.
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 17 de julho de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=osteoporosis%20AND%20Glucocorticoid&studyComp=2019-01-01_&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr.
3. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 17 de julho de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
4. Anvisa. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/votos/2023/copy5_of_rop-7.2023/2-4-12.pdf/view. Acessado em 29 de julho de 2024.
5. European Medicines Agency. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/awiqli>. Acessado em 29 de julho de 2024.
6. NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11104>. Acessado em 29 de julho de 2024.
7. CDA-AMC: <https://www.cda-amc.ca/>
8. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05662332?term=NCT05662332&rank=1>. Acessado em 29 de julho de 2024.
9. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05275400?term=NCT05275400&rank=1>. Acessado em 29 de julho de 2024.

10. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05462756?term=NCT05462756&rank=1>. Acessado em 29 de julho de 2024.
11. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05362058?term=NCT05362058%20&rank=1>. Acessado em 29 de julho de 2024.
12. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05333835>. Acessado em 29 de julho de 2024.
13. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05699408?term=NCT05699408&rank=1>. Acessado em 29 de julho de 2024.
14. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06269107?term=NCT06269107&rank=1>. Acessado em 29 de julho de 2024.
15. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259033?term=NCT05259033&rank=1>. Acessado em 29 de julho de 2024.
16. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013229?term=NCT05013229&rank=1>. Acessado em 29 de julho de 2024.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DM2 é uma doença com alta prevalência e está associada a uma importante carga de doença resultante de suas complicações crônicas, o que gera grande impacto na qualidade de vida do paciente e nos custos em saúde.

Os análogos de insulina de ação prolongada foram desenvolvidos com o objetivo de superar as desvantagens das insulinas convencionais, em especial no que tange a variações farmacocinéticas, de forma a favorecer níveis apropriados de ação insulínica ao longo de 24 horas. Isso é importante para reduzir a ocorrência de hipoglicemia que é o principal evento adverso associado à insulinoterapia.

A eficácia comparativa dos análogos de insulina de ação prolongada frente à insulina NPH foi avaliada em diferentes estudos. De forma geral, não foi detectado um benefício marcante dos análogos na redução do risco de hipoglicemia grave. O análogo degludeca parece ser aquele que apresenta melhor efeito na redução destes eventos tanto em comparação à insulina NPH quanto aos demais análogos. No entanto deve-

se considerar que apesar de um efeito relativo estatisticamente significativo, o efeito absoluto pode não ter relevância clínica dada a baixa frequência de eventos de hipoglicemia graves em pacientes com DM2. Paciente com episódios frequentes de hipoglicemia grave podem se beneficiar da troca por degludeca.

A incorporação das insulinas análogas de ação prolongada foi tema de avaliação pela Conitec em 2019, quando recebeu recomendação desfavorável dado que concluiu-se à época que não havia diferença clinicamente significativa em relação à eficácia dos análogos frente à insulina NPH na população com DM2 (15). Além disso, devido ao seu maior custo, os análogos de insulina estão associados a um impacto orçamentário relevante.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 57/2024 esteve aberta durante o período de 25 a 29 de julho de 2024 e recebeu 88 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante titular iniciou o relato mencionando ter histórico familiar de DM2, com registro de óbito do irmão e do pai pela doença. Além disso, informou que o seu quadro clínico é grave e que já perdeu uma gestação na terceira semana do sexto mês de gravidez em decorrência da diabetes.

Atualmente realiza o tratamento com a Xutophy® (degludeca associado ao liraglutida), que tem duração prolongada de 24h. Após a adaptação do uso da referida insulina, alcançou qualidade de vida e bem-estar. Ademais, com o controle da dieta e a realização de caminhadas, conseguiu diminuir desmaios decorrentes de eventos de hipoglicemia. Antes da degludeca, a participante utilizou a insulina NPH, mas não obteve controle glicêmico adequado, apresentando muitos eventos de hipoglicemia. Considera que, nesse período, realizava mais monitoramento da glicose com as tiras de dedo e usava mais insulinas de ação rápida (asparte) para correção. Com a substituição da tecnologia, conseguiu maior controle da doença e diminuiu a frequência do monitoramento da glicose e do uso das correções.

A participante informou que custeia o próprio tratamento, com algumas abdições sociais. Por fim, enfatizou a necessidade de promoção de ações educativas ao paciente que utiliza insulina prolongada, tendo em vista a relevância da dieta e de outros cuidados para o controle da DM2.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do comitê de medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública

com recomendação preliminar favorável à incorporação do análogo glargina e desfavorável à incorporação dos análogos detemir e degludeca para o tratamento de pacientes adultos com diabetes melitus tipo 2. Para esta decisão foi considerada a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário incremental mais econômico da glargina comparada ao detemir e à degludeca.

As insulinas análogas já foram avaliadas anteriormente pela Conitec e desde então não surgiram evidências robustas que comprovem a superioridade das insulinas análogas em relação às insulinas humanas. Em 2014, a recomendação foi pela não incorporação das insulinas análogas. Já em 2017 e 2019, houve a recomendação restrita para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), um público consideravelmente menor em comparação ao DM2, baseado em desfechos secundários relacionados à redução de episódios de hipoglicemia grave.

Especialistas têm destacado que, conforme a literatura científica, a eficácia das diferentes insulinas apresenta similaridade. Esse fato está intimamente relacionado à educação do paciente sobre as diversas abordagens da doença, o que reforça a importância de estratégias educativas robustas. Ademais, a perspectiva dos pacientes mostra que a transição do uso de insulina humana para insulina análoga é um processo complexo e desafiador. É importante ressaltar que há escassez de dados robustos que suportem a transição inversa, ou seja, da insulina análoga para a insulina humana.

O manejo da transição entre as insulinas humanas e análogas exige acompanhamento clínico rigoroso, conforme relato dos próprios pacientes. Essa transição não deve ser abrupta; pelo contrário, deve ser realizada de forma gradual e cuidadosa, com uma abordagem centrada no paciente. Isso inclui uma educação intensiva do paciente e uma adaptação progressiva ao novo regime terapêutico.

A incorporação de insulinas análogas deve seguir parâmetros de assistência criteriosos, garantindo uma oferta responsável que atenda às necessidades da população. O Ministério da Saúde (MS) tem se empenhado em assegurar que todas as necessidades de insulina da população brasileira sejam atendidas, apesar dos desafios para garantir o abastecimento, tanto no mercado nacional quanto internacional, conforme evidenciado pelos painéis de desabastecimento da ANVISA.

A estratégia de implementação das insulinas análogas deve ser conduzida de forma gradual e oportuna, levando em consideração as dimensões críticas, como a capacidade de oferta do mercado. Manter uma ampla disponibilidade de insulinas, tanto humanas quanto análogas, é essencial para garantir condições competitivas no mercado e reduzir os riscos de desassistência.

Recomenda-se que o custo total das insulinas análogas não seja superior ao das demais insulinas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). É importante enfatizar que essa iniciativa não se configura como uma transição tecnológica, mas sim como uma ampliação para complementar a oferta de insulinas, minimizando, assim, os riscos de desabastecimento e garantindo o atendimento adequado aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb 8;14(2):88–98.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753–86.
3. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016.
4. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019 Jan 31;62(1):3–16.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Cadernos de Atenção Básica, n. 16. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília; 2006.
6. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023 Jul;402(10397):203–34.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD) Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. 2020.
8. Pereda P, Boarati V, Guidetti B, Duran AC. Direct and Indirect Costs of Diabetes in Brazil in 2016. *Ann Glob Health*. 2022 Mar 3;88(1).
9. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria De Ciência TEI e do CEIDS. Portaria Sectics/Ms N° 7, De 28 De Fevereiro De 2024 Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Melito Tipo 2. 2024.
10. Rolla A. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Advantages of Insulin Analogues and Premixed Insulin Analogues Over Human Insulins: Impact on Efficacy and Safety. *Am J Med*. 2008 Jun;121(6):S9–19.
11. Allen K V., Frier BM. Nocturnal Hypoglycemia: Clinical Manifestations and Therapeutic Strategies Toward Prevention. *Endocrine Practice*. 2003 Nov;9(6):530–43.
12. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Aug 1;38(8):1583–91.
13. Field JB. Hypoglycemia: Definition, Clinical Presentations, Classification, and Laboratory Tests. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989 Mar;18(1):27–43.
14. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [Internet]. 2018 [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de G e I de T em SaúdeC de A e M e T. Relatório de Recomendação nº 434 Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II. Brasília; 2019.

16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
17. Dehghani M, Sadeghi M, Barzkar F, Maghsoomi Z, Janani L, Motevalian SA, et al. Efficacy and safety of basal insulins in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 21;15.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
19. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value in Health*. 2022 Jan;25(1):3–9.
20. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetic Medicine*. 2005 Jun 21;22(6):749–55.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. Appendix F: Full Health Economics Report. 2015.
22. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência TI e IE em S de AF e IEG de AFB. Nota Técnica nº 169/2022-CGAFB/DAF/SCTIE/MS. 2022.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 [recurso eletrônico]*. Brasília; 2020.
24. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843.
25. Basu S, Yudkin JS, Kehlenbrink S, Davies JI, Wild SH, Lipska KJ, et al. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018–30: a microsimulation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan;7(1):25–33.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. 2015.
27. Canadian Agency for Drugs And Technologies in Health (CADTH). Optimal Use. Optimal Second- and Third-Line Therapy in Type 2 Diabetes. 2013.
28. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). DRUG REIMBURSEMENT RECOMMENDATION. Insulin degludec (Tresiba) — CDEC Meeting — October 18, 2017. Notice of Final Recommendation — November 20, 2017.

APÊNDICE

Patentes dos análogos de insulina de ação prolongada

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 06 de agosto de 2024, utilizando a seguinte estratégia de busca:

- (1) *Cortellis* e *Orange book*: buscou-se os termos: ["\"insulin glargine\""]; ["\"insulin detemir\""] e ["insulin AND degludec"].
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: utilizou-se o número do depósito do documento de patente internacional.

(3) INPI: utilizou-se o número de depósito do documento de patente nacional.

2. Patentes

2.1. INSULINA GLARGINA

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112012000177	Formulação farmacêutica aquosa contendo metionina, processo para sua preparação, uso da mesma e medicamento para tratar diabetes mellitus	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (DE)	02/07/2030
BR112012002934	Processos cromatográficos e seus compostos purificados	BIOCON LIMITED (IN)	09/08/2030
BR112012011403	Composição farmacêutica líquida compreendendo um agonista glp-1 e metionina e uso da mesma	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (DE)	11/11/2030
BR112012029131	Formulação farmacêutica aquosa de longa ação de insulinas e seus usos	SANOFI (FR)	18/05/2031
BR122019006884	Formulações de longa ação de insulinas e seus usos	SANOFI (FR)	18/05/2031
BR112012032579	Uso de linagliptina e composição farmacêutica compreendendo linagliptina e insulina basal de longa duração	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)	22/06/2031
BR112015011179	Composições farmacêuticas aquosas estáveis compreendendo insulina humana ou um análogo ou derivado das mesmas, seu uso e processos para sua preparação	WOCKHARDT LIMITED (IN)	24/05/2033
BR112015027779	Mecanismo para um dispositivo de fornecimento de fármaco e dispositivo de fornecimento de fármaco	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (DE)	08/05/2034
BR112016021889	Caneta para aplicação de fluido	WOCKHARDT LIMITED (IN)	13/03/2035
BR112017018388	Uso de combinação farmacêutica para o controle da glicemia em indivíduo com diabetes mellitus tipo 2	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (DE)	11/03/2036
BR112017018821	Método para determinação da quantidade de insulina e peptídeo C	QUEST DIAGNOSTICS INVESTMENTS LLC (US)	03/03/2036
PI0920881	Composição farmacêutica, seu uso e método de preparação da mesma, kit e dispositivo	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (DE)	09/10/2029
PI0616054	Processo para a preparação de insulina, um análogo de insulina ou um derivado de insulina, tripsina porcina, método para sua produção, dna e vetor	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (DE)	26/08/2026
PI0920881	Composição farmacêutica, seu uso e método de preparação da mesma, kit e dispositivo	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (DE)	09/10/2029
PI1012578	Conjunto para um dispositivo para distribuição de fármaco e dispositivo para distribuição de fármaco	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (DE)	01/06/2030

2.2. INSULINA DETEMIR

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112012032579	Uso de linagliptina e composição farmacêutica compreendendo linagliptina e insulina basal de longa duração	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)	22/06/2031

BR112017018821	Método para determinação da quantidade de insulina e peptídeo C	QUEST DIAGNOSTICS INVESTMENTS LLC (US)	03/03/2036
PI0517341	Composição farmacêutica estável em prateleira, métodos para a preparação de uma composição farmacêutica, para o tratamento de hiperglicemia, para o tratamento de obesidade, deficiência de célula beta, igt ou dislipidemia, para a preparação de uma solução estável de um composto glp-1, para a preparação de um composto glp-1 estável e para a preparação de uma composição farmacêutica estável em prateleira de um composto glp-1, solução estável de um composto glp-1, e, uso de uma solução estável de um composto glp-1	NOVO NORDISK A/S (DK)	14/11/2025
PI0606607	Dispositivo de injeção portátil	NOVO NORDISK A/S (DK)	20/01/2026
PI0613926	Dispositivo de seringa para ejetar uma dose de medicamento	NOVO NORDISK A/S (DK)	17/07/2026

1.1. INSULINA DEGLUDECA

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112012032579	Uso de linagliptina e composição farmacêutica compreendendo linagliptina e insulina basal de longa duração	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)	22/06/2031
BR112017018821	Método para determinação da quantidade de insulina e peptídeo C	QUEST DIAGNOSTICS INVESTMENTS LLC (US)	03/03/2036
PI0413276	Derivado de insulina, complexo de zinco do mesmo, e, composição farmacêutica	Novo Nordisk A/S (DK)	22/07/2024
PI0606607	Dispositivo de injeção portátil	NOVO NORDISK A/S (DK)	20/01/2026
PI0613926	Dispositivo de seringa para ejetar uma dose de medicamento	NOVO NORDISK A/S (DK)	17/07/2026
PI0820535	Composições farmacêuticas contendo insulina e um peptídeo insulínico	NOVO NORDISK A/S (DK)	14/11/2028
PI0919925	Mecanismo de seletor descendente para dispositivo de injeção	NOVO NORDISK A/S (DK)	21/10/2029
PI1014760	Preparação compreendendo insulina, nicotinamida e arginina	NOVO NORDISK A/S (DK)	25/06/2030

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido torne-se de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização,

no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 06 ago. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 06 ago. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 06 ago. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 06 ago. de 2024..

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 06 ago. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 06 ago. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em

<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 06 ago. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 06 ago. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em

<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 06 ago. de 2024.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

