

Alteração das Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Alexander Itria- CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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 população¹.

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 no Quadro I que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

Figuras

Figura 1. Esquema de tratamento para o DM 1, conforme o PCDT de Diabetes tipo 1.	16
Figura 2. Perfis de ação das diferentes insulinas e insulinas análogas.	17
Figura 3. Alterações na molécula de insulina humana para a produção de insulinas análogas.	19
Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências.	26
Figura 5. Classificação do risco de viés dos estudos incluídos.	27
Figura 6. Resultados das meta-análises diretas e em rede para as alterações de HbA1c (%).(16).....	27
Figura 7. Metanálise Hemoglobina Glicada - subgrupo idade. (19).....	28
Figura 8. Hazard rate e rate ratios para hipoglicemia grave.(16)	28
Figura 9. Metanálise Episódios de Hipoglicemia Grave.(19).....	29
Figura 10. Modelo de potencial difusão mensal insulinas análogas de ação prolongada no SUS.....	35

Quadros

Quadro 1. Propriedades farmacocinéticas das insulinas e análogos.....	17
Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em base de dados.	52

Tabelas

Tabela 1. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo insulinas análogas de ação prolongada.	22
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	25
Tabela 3. Preços, por UI, de insulina humana NPH e insulinas análogas de ação prolongada.....	34
Tabela 4- Preços, por UI, de insulina humana NPH e insulinas análogas de ação prolongada “ajustado”	35
Tabela 5. Definição da população brasileira com diabetes mellitus tipo 1, cenário epidemiológico estimado.	36
Tabela 6. Estimativa de população atendida pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH.	36
Tabela 7. População estimada para atendimento pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH, 2022 a 2026.	37
Tabela 8. Pacientes atendidos para dispensação de insulina humana NPH no programa AFTP, 2017 a 2021	37
Tabela 9. População estimada para atendimento pelo programa AFTP na dispensação de insulina humana NPH, 2022 a 2026.	37
Tabela 10. Estimativa de população em uso de insulina, por tipo de diabetes mellitus, 2022 a 2026	37
Tabela 11. Estimativa populacional para demanda por insulina humana NPH, a partir de dados do SUS, 2022 a 2026	38
Tabela 12 – Previsão de uso de NPH sem incorporação de análogos, cenário epidemiológico estimado.	41
Tabela 13-Previsão de uso de NPH sem incorporação de análogos, cenário demanda registrada no SUS para DM1	41
Tabela 14. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário epidemiológico..	41
Tabela 15. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário de demanda registrada no SUS.....	42
Tabela 17. Características dos estudos incluídos.	54

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	9
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO	14
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	14
4.2	Tratamento recomendado.....	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
a.	Descrição	18
b.	Ficha técnica – Insulina Glargina (Gla).....	19
c.	Ficha técnica – Insulina Detemir (Det).....	20
d.	Ficha técnica – Insulina Degludeca (Deg)	21
e.	Medicamentos disponíveis no Brasil.....	22
6.	JUSTIFICATIVA DA EXCLUSÃO.....	23
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
7.1	Busca por Evidências	25
7.2	Evidência Clínica.....	27
7.2.1	Insulina glargina <i>versus</i> NPH	27
7.2.2	Insulina detemir <i>versus</i> NPH	29
7.2.3	Insulina degludeca <i>versus</i> NPH	30
7.2.4	Insulina glargina <i>versus</i> detemir	30
7.2.5	Insulina glargina <i>versus</i> degludeca.....	31
7.2.6	Insulina detemir <i>versus</i> degludeca.....	32
7.3	Novas evidências.....	32
8	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	34
8.1	Impacto orçamentário	34
8.2	População do cenário epidemiológico estimado.....	35
8.3	População do cenário de demanda registrada de NPH no SUS.....	36
8.4	Resultados	38
9	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	43
10	Monitoramento do horizonte tecnológico	44
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	46
13	CONSULTA PÚBLICA.....	46

14	RECOMENDAÇÃO FINAL	47
15	DECISÃO	47
15.	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICE I	52
	APÊNDICE II	54

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da exclusão das das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1, NUP 25000.155218/2020-83, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança impacto orçamentário das das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1, para verificar sua viabilidade no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

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

Indicação: Diabetes mellitus tipo 1

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE

Introdução: O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é um transtorno endócrino caracterizado por hiperglicemia devido à destruição de células beta, geralmente levando a deficiência absoluta de insulina. Trata-se de uma doença de grande relevância, principalmente porque o não tratamento ou o seu agravamento podem levar a desfechos graves como a morte e a complicações macro e microvasculares, oculares, renais e neurológicas. O tratamento do paciente acometido com DM1 consiste na reposição de insulina endógena através do uso de insulina de ação rápida ou ultrarrápida, associada a uma insulina de ação intermediária ou prolongada, além da monitorização da glicemia capilar pelo paciente e medidas de autocuidado dos pacientes. Como terapia medicamentosa, o SUS disponibiliza a insulina Regular, insulina NPH e insulinas análogas de ação rápida. Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis no mercado, as insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca), além de pré-misturas que contêm associações entre estas diversas opções.

Justificativa: A aprovação de 2019 contou com a condicionante de preço, informando que os preços do pregão deveriam ser iguais ou menores que os preços da insulina NPH. Todavia julgou-se pertinente a reavaliação e revisão da incorporação, uma vez que, a condicionante recomendada por meio do Relatório da CONITEC nº 440 e pela Portaria SCTIE/MS nº 19/2019, não se mostra factível no processo aquisitivo, restando claro com os resultados de fracassos dos pregões nº. 22/2021 e 119/2021, e ainda, considerando o exemplo da insulina análoga de ação rápida as diferenças demonstradas entre as insulinas análogas de ação prolongadas poderão gerar descontinuidade no tratamento dos pacientes a partir de uma segunda aquisição, caso o vencedor do certame seja diverso ao da primeira aquisição.

Pergunta: O objetivo do presente relatório é verificar e atualizar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e recalculer o impacto orçamentário das insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) .

Evidências clínicas: Dois novos estudos foram avaliados, no relatório original foram selecionadas sete revisões sistemáticas (RS) de risco de viés baixo a incerto, avaliadas pela ferramenta Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS) e separadas por tipo de comparação. Insulina glargina vs NPH: foram incluídas quatro RS com metanálise, que demonstraram eficácia na redução dos níveis de HbA1c a favor da insulina glargina, variando entre 0,33 a 0,40%. Tricco et al. (2021), incluiu 65 estudos únicos com 14200 pacientes com diabetes tipo 1, as insulinas de ação prolongada se mostraram superiores para o controle da hipoglicemia noturna, superioridade na Redução hemoglobina glicada, glicemia de jejum, ganho de peso. Quanto aos episódios de hipoglicemia grave Dawoud et al. (2018) e Tricco et al. (2014) demonstraram que não houve diferença estatisticamente significante entre as insulinas, no entanto Marra et al. (2016) apresentaram uma estimativa da diferença da média do número de episódios de hipoglicemia grave a favor da insulina glargina em -0,58. Insulina detemir vs NPH: foram incluídas duas RS nesta comparação, na qual ambas demonstraram que

a insulina detemir foi mais eficaz na redução dos níveis de HbA1c em relação à insulina NPH, uma diferença de 0,16% e 0,26%. A insulina detemir (utilizada uma ou duas vezes por dia) foi associada a um risco menor de episódios de hipoglicemia grave, de 0,25, comparada a insulina NPH (utilizada uma ou duas vezes por dia). Insulina degludeca vs NPH: apenas Dawoud et al. (2018) avaliaram a eficácia e segurança da insulina degludeca comparada à insulina NPH, demonstrando que não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as insulinas na redução dos níveis de HbA1c e nas taxas de episódios de hipoglicemia grave. Insulina glargina vs detemir: foram incluídas três RS nesta comparação, na qual todas demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre elas na redução dos níveis de HbA1c. Dawoud et al. (2018) não mostraram diferenças significativas ou clinicamente relevantes na taxa de hipoglicemia grave entre as insulinas glargina e detemir. Insulina glargina vs degludeca: foram incluídas três RS nesta comparação, na qual todas demonstraram que não houve diferença significativa entre as insulinas na redução dos níveis de HbA1c.

Análise de impacto orçamentário: A análise consistiu em uma atualização do impacto apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec nº 440 de março de 2019, considerando o preço de aquisição da insulina NPH e as aquisições dos comparativos pelo BPS e Siasg. Foi considerada a dose diária definida estabelecida pela OMS para todas as tecnologias (40 UI). Os preços foram obtidos no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Foram feitos dois cenários populacionais, a partir de dados epidemiológicos e outro com dados de dispensação pelo SUS e pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular”. Considerando o cenário epidemiológico estimado, o gasto previsto com incorporação de insulinas análogas de ação prolongada variou no primeiro ano entre cerca de R\$ 195 mi e cerca de R\$ 990 mi, de acordo com o análogo de insulina. Considerando o cenário epidemiológico estimado, o gasto previsto com incorporação de insulinas análogas de ação prolongada variou no primeiro ano entre cerca de R\$ 7,4 mi e cerca de R\$ 907 mi, de acordo com o análogo de insulina. O gasto total ao final de cinco anos variou entre cerca de R\$ 1,7 bi a cerca de R\$ 9,5 bi, a depender do análogo de insulina. O impacto orçamentário incremental estimado, em relação à insulina humana NPH, variou entre R\$ 108 mi e R\$ 7,8 bi (Tabela 15). Na análise de 2019 era o cenário epidemiológico estimado, o gasto previsto com incorporação de insulinas análogas de ação prolongada variou no primeiro ano entre cerca de R\$ 759 mi e cerca de R\$ 2,3 bi, de acordo com o análogo de insulina. O gasto total ao final de cinco anos variou entre cerca de R\$ 6,6 bi e cerca de R\$ 19,9 bi, a depender do análogo de insulina. O impacto orçamentário incremental estimado, em relação à insulina humana NPH, variou entre R\$ 5,5 bi e R\$ 18,8 bi. Já para o cenário de demanda registrada no SUS, de acordo com o análogo de insulina, os valores variaram no primeiro ano entre R\$ 1,9 mi e R\$ 236 mi. O acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 540 mi e R\$ 2,8 bi, a depender do análogo. O impacto orçamentário incremental, em relação à insulina humana NPH, foi estimado entre R\$ 20 mi e R\$ 2,3 bi (Tabela 16). Comparado em 2019 era o cenário de demanda registrada no SUS, de acordo com o análogo de insulina, os valores variaram no primeiro ano entre R\$ 149 mi e R\$ 450 mi. O acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 1,3 bi e R\$ 3,9 bi, a depender do medicamento. O impacto orçamentário incremental, em relação à insulina humana NPH, foi estimado entre R\$ 1,1 bi e R\$ 3,7 bi.

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

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. No horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para o tratamento do diabetes mellitus tipo I.

Considerações: As insulinas análogas de ação prolongada demonstram benefício clínico modesto, sendo o seu efeito mais proeminente para o controle da hipoglicemia grave e noturna. Seu uso como regime basal de insulina para DM1 parece beneficiar mais os pacientes que apresentam episódios recorrentes de hipoglicemia. No entanto, há de se ponderar a fragilidade em avaliar os eventos de hipoglicemia, devido às divergências nas definições deste desfecho. Na comparação entre insulinas análogas de ação prolongada não houve um consenso entre os autores sobre qual seria mais eficaz e segura. Além disso, desfechos importantes no diabetes, como complicações diabéticas, presença de eventos adversos e medidas da variabilidade glicêmica, não foram relatados nos estudos incluídos. Evidência clínica sobre a efetividade da insulina glargina com dados brasileiros demonstrou que um pequeno número de pacientes obtiveram o controle glicêmico e não foi identificada correlação entre o tipo de insulinoterapia e a qualidade de vida relacionada à saúde do paciente com DM1. Após abertura de licitação, nenhuma empresa conseguiu ofertar com o valor aprovado para incorporação. A nova análise de impacto orçamentário demonstra que o montante de recursos envolvidos numa potencial incorporação apesar de registrar resultado financeiro adicional, teve considerável redução em relação ao relatório de 2019.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 111ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de agosto de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à manutenção das insulinas análogas de ação prolongada com condicionante de custo de tratamento.

Consulta Pública: As contribuições sobre experiência ou opinião, apresentaram 98% de concordância sobre a manutenção das insulinas. Destas 107 opiniões não continham informações complementares, 77% eram do sexo feminino, 47% entre 25 e 39 anos e 70% se autodeclaravam brancos. Ao reportar e sintetizar as opiniões, ficaram mais evidentes as falas de

melhoria no controle da glicemia e comodidade para uso dos análogos de ação prolongada. Assim as contribuições recebidas na consulta pública sobre o relatório que avalia a proposta de à manutenção das insulinas análogas de ação prolongada com condicionante de custo de tratamento foram em sua maioria favoráveis a recomendação preliminar da Conitec, de incorporação.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 114ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não alteração da recomendação de incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, mantidos os termos da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 27 de março de 2019. Foi assinado o registro de deliberação Nº 780/2022.

Decisão: Não alterar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, mantidos os termos da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 27 de março de 2019, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 167, publicada no Diário Oficial da União nº 228, seção 1, página 81, em 6 de dezembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1), também conhecido como diabetes mellitus insulino-dependente ou diabetes mellitus de aparecimento juvenil, é um transtorno endócrino caracterizado por hiperglicemia devido à destruição de células beta, geralmente levando a deficiência absoluta de insulina. A hiperglicemia crônica do diabetes pode levar a danos multiorgânicos, resultando em complicações renais, neurológicas, cardiovasculares e outras graves.(1–3)

O DM1 é subdividido em dois tipos: 1A (autoimune) e 1B (idiopático). A forma autoimune é devido à destruição imunomediada de células betapancreáticas e a forma idiopática por não haver uma etiologia conhecida. No entanto, a classificação etiológica do DM1 nem sempre é possível, pois a avaliação dos autoanticorpos dificilmente está disponível nos centros de diagnóstico.(2)

Trata-se de uma doença de grande relevância, principalmente porque o não tratamento ou o seu agravamento pode levar a desfechos graves como a morte e a complicações macro e microvasculares, oculares, renais e neurológicas. A retinopatia diabética, por exemplo, tem sido apontada como a principal causa de cegueira adquirida na população. A nefropatia diabética está associada ao aumento da mortalidade sendo uma causa importante de insuficiência renal crônica e hemodiálise no Brasil(4). A neuropatia diabética, por sua vez, leva à diminuição de sensibilidade na pele e assim, maior risco de lesões e infecções, além de poder levar à dor neuropática, que pode ser intensa, incapacitante e de difícil tratamento. Entre as complicações macrovasculares temos principalmente aquelas de ordem cardiovascular, responsáveis por mais de 75% das internações hospitalares e por cerca de 80% da mortalidade em pacientes diabéticos.(3)

A incidência do DM1 está aumentando em todo o mundo, mas apresenta uma grande variabilidade de acordo com o país ou região geográfica. No geral, esta corresponde a 7-12% dos casos de DM no mundo, e é o principal tipo de diabetes entre os jovens, correspondendo a $\geq 85\%$ de todos os casos de diabetes em pacientes menores de 20 anos, no mundo. Estima-se que existam mais que meio milhão de crianças (entre 0 e 14 anos de idade) vivendo com DM1. O Brasil ocupa o 3º lugar no ranking mundial com 88.300 crianças e adolescentes com DM1.(5)

O diabetes representa um crescente problema de saúde pública, devido à sua natureza crônica, à gravidade das complicações e aos meios necessários para controlá-las, tornando-se uma doença muito onerosa tanto para os pacientes e suas famílias como para os sistemas de saúde. E conseqüentemente, tem gerando um aumento da utilização dos serviços de saúde e perda de produtividade. A maioria dos países gasta com diabetes cerca de 5% a 20% da sua despesa total em saúde, fazendo do diabetes um desafio para os sistemas de saúde e um obstáculo ao desenvolvimento econômico sustentável. Em 2017, a despesa total de saúde com diabetes totalizou USD 29,3 bilhões (ID 44,8 bilhões), correspondendo a 4% de o total gasto em todo o mundo.(5)

Em relação ao DM 1 no Brasil, foram gastos aproximadamente US\$ 1.319,15 milhões entre 2008 e 2010, sendo a maioria relacionados à insulinoterapia e aos itens para o monitoramento da glicose no sangue.(6)Em 2017, aproximadamente 4,0 milhões de pessoas (entre 20 e 79 anos de idade) morreram devido às complicações do diabetes no mundo, o que equivale a uma morte a cada oito segundos. Destas mortes, 108.587 ocorreram no Brasil.(2,4,7) No entanto, a importância do diabetes como causa de morte é subestimada no Brasil porque geralmente esses indivíduos morrem em decorrência das complicações da doença e a causa da morte relatada não é o diabetes propriamente dito.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento do diabetes é complexo e engloba vários fatores. Além da terapia medicamentosa com insulinoterapia, o paciente é orientado a realizar a automonitorização glicêmica, a seguir uma orientação nutricional, à prática de atividades físicas e a buscar educação em diabetes (informações sobre a história natural da doença, como prevenir-se das complicações e riscos associados ao diabetes).

O principal objetivo da terapia medicamentosa é normalizar os parâmetros metabólicos, como a glicemia, para reduzir o risco de complicações em longo prazo. Para pacientes com DM1, a estratégia medicamentosa consiste na administração de uma quantidade suficiente de insulina exógena para obter normoglicemia, sem induzir hipoglicemia. O tratamento apropriado destes pacientes não apenas promove anormoglicemia, como também reverte a resposta de inanição metabólica mediada pela ação dos hormônios contra-reguladores sem qualquer oposição. (8)

O tratamento não medicamentoso inclui ações de autocuidado, como a cessação ao tabagismo, controle alimentar, prática de atividade física, controle de peso corporal, contagem de carboidratos, abordagens psicológicas e principalmente a monitorização da glicemia capilar pelo paciente (MGC) pelo menos quatro vezes ao dia, que são fatores fundamentais para manter um bom controle glicêmico e evitar a progressão da doença.(9,10)

O SUS oferece uma estratégia de cuidado para esta doença que pode ser verificada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do diabetes mellitus tipo 1.(9) Como terapia medicamentosa, o SUS disponibiliza as insulinas Regular, insulina NPH e insulinas análogas de ação rápida, conforme os critérios estabelecidos no PCDT (FIGURA 1). Também são disponibilizados os insumos necessários para a terapia, como glicosímetros, fitas reagentes para medida da glicemia capilar, seringas e agulhas para aplicação de insulina.

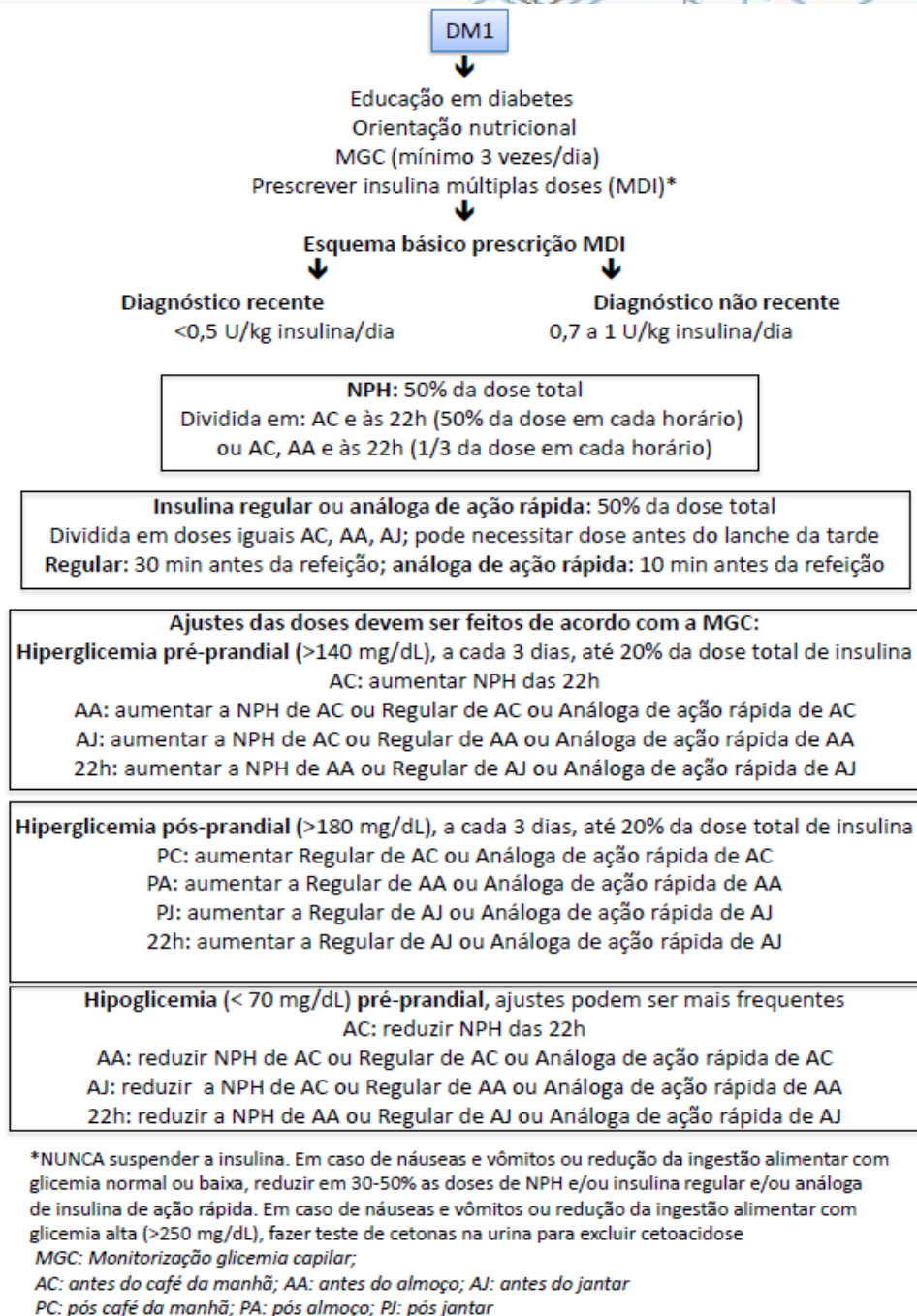


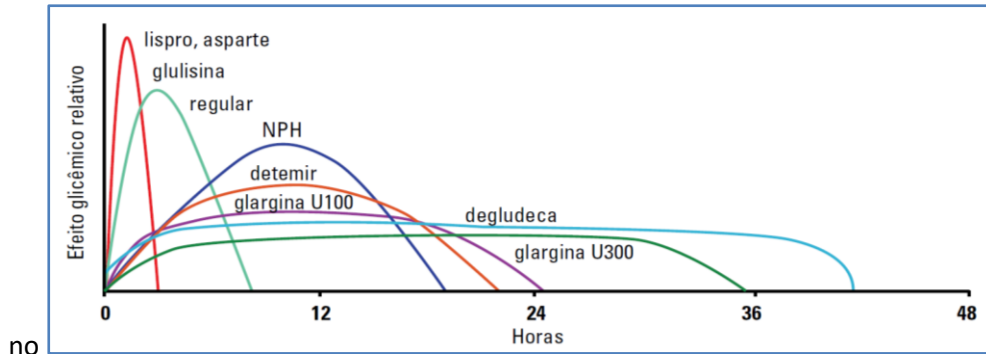
Figura 1. Esquema de tratamento para o DM 1, conforme o PCDT de Diabetes tipo 1.

Fonte: PCDT diabetes tipo 1. (9)

Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis no mercado as insulinas análogas de ação prolongada (**glargina, detemir e degludeca**), **as insulinas bioequivalentes da glargina Lantus® (Basaglar® e Glargin®)**, além de pré-misturas que contêm associações entre estas diversas opções. Em relação à forma de administração, além da administração periódica das insulinas por injeção subcutânea (utilizando-se seringas), existem as canetas aplicadoras (sistemas multidoses) e também o sistema de infusão contínua de insulina,

que é feito através do uso de bombas de infusão. Cada um destes sistemas apresenta suas particularidades, vantagens, desvantagens e limitações.

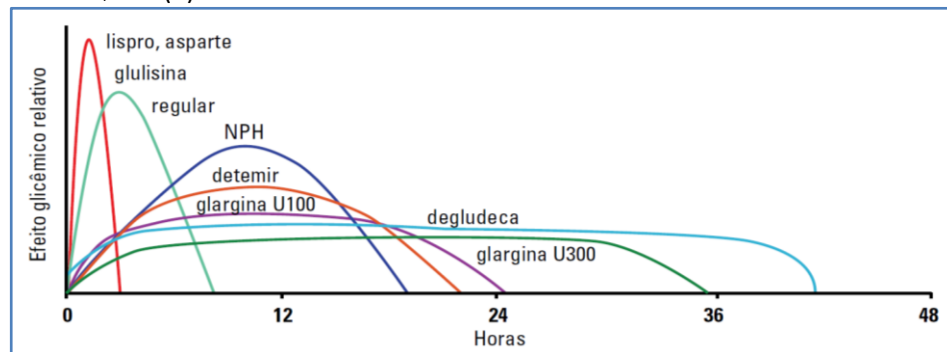
As preparações de insulina são classificadas de acordo com a sua duração de ação em preparações de ação curta, longa e ultra longa. As principais características dos perfis de ação das preparações são apresentadas na Figura 2 e



Quadro 1.

Figura 2. Perfis de ação das diferentes insulinas e insulinas análogas.

Fonte: SBD, 2018.(2)



Quadro 1. Propriedades farmacocinéticas das insulinas e análogos.

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

Fonte: SBD, 2018. (2)

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

a. Descrição

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

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

O enfoque deste relatório é sobre as insulinas análogas humanas isoladas, que são resultado de alterações realizadas na molécula de insulina humana por meio de uma adição na molécula original (Figura 3).(11)

- 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 podem ser necessárias (Basaglar®, Lantus® e Toujeo®). (13)
- Idosos: aumento do risco de hipoglicemia, que pode ser difícil de reconhecer nessa população; ser conservador na dose inicial, nos incrementos de dose e na dose de manutenção (Basaglar® e Lantus®). (13)
- Endócrino e Metabólico: hiperglicemia ou hipoglicemia podem ocorrer; monitorização recomendada (Toujeo®). (13)
- 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®). (13)
- Endócrino e Metabólico: hipoglicemia prolongada pode ocorrer se usada durante períodos de rápido declínio da função hepática ou renal; uso não recomendado (Lantus®). (13)
- Endócrino e Metabólico: a hipocalemia pode ocorrer e pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular ou morte; monitoramento recomendado (Basaglar®, Lantus® e Toujeo®). (13)
- Hepática: a insuficiência hepática pode reduzir as necessidades de insulina; monitoramento recomendado e ajuste de dose pode ser necessário (Basaglar® e Lantus®). (13)
- Imunológico: foram notificadas reações alérgicas, incluindo anafilaxia, com produtos de insulina; interromper o uso (Basaglar®, Lantus® e Toujeo®). (13)
- 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®). (13)
- Erros de medicação: foram relatados erros inadvertidos, especialmente com insulinas de ação rápida; verifique o rótulo do produto antes da injeção (Basaglar® e Lantus®). (13)
- Renal: a insuficiência renal pode reduzir as necessidades de insulina; monitoramento recomendado e ajuste de dose pode ser necessário (Basaglar® e Lantus®). (13)

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%). (13)
- Eventos graves: Cardiovascular: edema; Metabolismo endócrino: hiperglicemia, hipoglicemia, hipoglicemia grave (adultos, 0,4% a 10,6%; pediátrico, 23%), hipocalemia; Imunológico: reação de hipersensibilidade; Outros: retenção de líquidos corporais, câncer de mama. (13)

c. Ficha técnica – Insulina Detemir (Det)

Tipo: medicamento.

Princípio Ativo: Insulina Detemir.

Nome comercial: Levemir®

Detentor do registro: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA.

Fabricante: Novo Nordisk A/S.

Indicação aprovada na ANVISA: para o tratamento de diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano. (12)

Indicação proposta pelo demandante: para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1.

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. (13)

- Para pacientes não controlados com medicamentos agonista do receptor do peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1): Inicialmente utiliza-se 10 unidades subcutâneo uma vez ao dia (à noite). (16)
- Para pacientes que estão mudando de terapia: conversão de insulina glargina e insulina NPH em insulina detemir numa base de unidade para unidade; individualizar a dosagem com base na resposta clínica; administração subcutânea uma vez por dia com a refeição da noite ou ao deitar; ou dividida em 2 doses iguais administradas com a refeição da noite, ao deitar, ou 12 horas após a dose da manhã; usar insulina de ação rápida ou curta para a necessidade de insulina diária restante; individualizar a dosagem com base na resposta clínica. (13)
- Pode ser utilizado em qualquer hora do dia, sempre no mesmo horário.
- Em todos os casos acima, individualizar a dosagem com base na resposta clínica. (13)

Contraindicações: hipersensibilidade à insulina detemir ou a qualquer um dos seus excipientes. (13)

Precauções:

- Administração: não use com bombas de infusão de insulina. (13)
- 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. (13)
- Alterações na terapia: alterações na força da insulina, fabricante, tipo ou método de administração podem exigir ajuste de dose; monitorização recomendada. (13)
- Endócrino e metabólico: não administrar por via intravenosa ou via intramuscular devido ao aumento do risco de hipoglicemia grave. (13)
- 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. (13)
- Endócrino e metabólico: a recuperação da hipoglicemia pode ser retardada devido a efeitos prolongados. (13)
- Hepática: a insuficiência hepática pode reduzir as necessidades de insulina; monitorização rigorosa recomendada e ajuste de dose pode ser necessário. (13)
- Imunológico: pode ocorrer reação alérgica grave, incluindo anafilaxia. (13)
- Renal: a insuficiência renal pode reduzir as necessidades de insulina; monitorização rigorosa recomendada e ajuste de dose pode ser necessário. (13)
- População especial: idosos correm maior risco de hipoglicemia; ser conservador na dose inicial, nos incrementos de dose e na dose de manutenção. (13)

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%). (13)
- Eventos graves: Endócrino Metabólico: hipoglicemia grave (adulto, 5% a 8,7%; pediátrico, 1,7% a 15,9%); Imunológico: reação de hipersensibilidade. (13)

d. Ficha técnica – Insulina Degludeca (Deg)

Tipo: medicamento.

Princípio Ativo: Insulina Degludeca.

Nome comercial: Tresiba®.

Detentor do registro: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA.

Fabricante: Novo Nordisk A/S

Indicação aprovada na ANVISA: para o tratamento do diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano. (12)

Indicação proposta pelo demandante: para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1.

Posologia e Forma de Administração:

- Adultos não tratados previamente com insulina: Dose inicial de 10 unidades subcutânea uma vez por dia. Para os que estão em uso de insulina: mantém 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. (13)
- 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. (13)
- Tanto adultos como crianças devem ajustar a dose a cada 3 ou 4 dias de acordo com os efeitos clínicos. (13)

Contraindicações: durante episódios de hipoglicemia e hipersensibilidade à insulina degludeca ou a qualquer componente do produto. (13)

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. (13)
- Endócrino e metabólico: alterar tipo de insulina, fabricante, tipo ou método pode afetar o controle glicêmico; monitorização recomendada. (13)
- 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. (13)
- Endócrino e metabólico: a hipocalemia pode ocorrer e pode levar à paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte; monitorização recomendada. (13)
- Compromisso hepático: aumentar a monitorização da glicose no sangue e ajustar a dose conforme necessário. (13)
- Imunológico: podem ocorrer reações alérgicas generalizadas graves, potencialmente fatais, incluindo anafilaxia; interromper o uso. (13)
- Erro de medicação: misturas acidentais entre produtos de insulina basais e outras insulinas foram relatadas; verifique sempre o rótulo antes da injeção. (13)
- Neurológico: a hipoglicemia pode afetar a capacidade de concentração e o tempo de reação. (13)
- Compromisso renal: aumentar a monitorização da glicose no sangue e ajustar a dose conforme necessário. (13)

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%). (13)
- Eventos graves: Cardiovascular: edema, insuficiência cardíaca; Metabolismo endócrino: hipoglicemia (diabetes tipo 1, 93% a 99,4%; diabetes tipo 2, 28,5% a 80,9%), hipocalemia; Imunológico: reação de hipersensibilidade. (13)

e. Medicamentos disponíveis no Brasil

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

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

PRINCÍPIO ATIVO	EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO – CNPJ	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	REGISTRO	DATA DO REGISTRO	VENCIMENTO DO REGISTRO
INSULINA GLARGINA	ELI LILLY DO BRASIL LTDA - 43.940.618/0001-44	BASAGLAR®*	100 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL, solução injetável.	112600194	17/05/2017	05/2027
INSULINA GLARGINA	BIOMM SA - 04.752.991/0001-10	GLARGILIN®*	100 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL e frasco de vidro de 10mL, solução injetável.	133480001	09/07/2018	07/2028

PRINCÍPIO ATIVO	EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO – CNPJ	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	REGISTRO	DATA DO REGISTRO	VENCIMENTO DO REGISTRO
INSULINA GLARGINA	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	LANTUS®	100 e 300 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL e 1,5mL ou frasco de vidro de 10mL, solução injetável.	183260348	10/06/2019	11/2025
INSULINA GLARGINA	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	TOUJEO®	300 unidades por mL, em carpule de vidro de 1,5mL, solução injetável.	183260334	10/06/2019	06/2030
INSULINA DETEMIR	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	LEVEMIR®	100 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL, solução injetável.	117660019	14/02/2005	02/2030
INSULINA DEGLUDECA	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	TRESIBA®	100 e de 200 unidades por mL, em carpule de vidro de 3mL, solução injetável.	117660029	17/02/2014	02/2029

Fonte: ANVISA. Atualizada em 23/06/2022 (12)

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

6. JUSTIFICATIVA DA EXCLUSÃO

Os membros da CONITEC presentes na 75ª reunião ordinária do plenário do dia 13/03/2019 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, condicionada ao custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH na apresentação de tubete com sistema aplicador e mediante protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Considerou-se que as insulinas análogas de ação prolongada apresentam eficácia e segurança semelhantes a insulina humana NPH, mas apresentam custos elevados a ponto de comprometer a sustentabilidade do SUS. Dessa forma, a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada é mediante custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH (tubete com sistema aplicador) e vinculada ao protocolo clínico e diretrizes terapêutica, conforme Registro de Deliberação nº 429/2019.

Frente à incorporação da tecnologia insulina análoga de ação prolongada, desde o final de 2020, após a pactuação no âmbito da CIT, o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/MS) atuou no processo de aquisição destas insulinas. Foi iniciado processo aquisitivo, via pregão eletrônico-Sistema de Registro de Preços (SRP), disposto no SEI 25000.155218/2020-83.

Aberto certame para futura aquisição de 1.866.780 (um milhão oitocentos e sessenta e seis mil setecentos e oitenta) tubetes do medicamento INSULINA, ANÁLOGA DE AÇÃO PROLONGADA, 100UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL, C/ SISTEMA DE APLICAÇÃO, objetivando atender a demanda SUS por um período estimado de 12 meses para o Programa de Diabetes, em consonância com legislação e pactuação vigente.

Foram realizados 2 pregões eletrônicos que restaram infrutíferos vez que nenhum participante aceitou a redução de preços para se chegar ao valor aprovado.

Oportuno destacar que durante a divulgação do termo de referência e realização do pregão eletrônico, várias entidades como a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), a ADJ – Diabetes Brasil e a Associação Nacional de Atenção ao Diabetes (ANAD), questionaram o DAF sobre a definição adotada na Portaria de incorporação da insulina análoga de ação prolongada que cita comparação entre insulina humana NPH e a insulina análoga de ação prolongada quanto ao custo de tratamento, alegando que o conceito difere da comparação simples entre os frascos/tubetes das tecnologias como foi realizado no impacto orçamentário do Relatório de Recomendação da Conitec.

Em resposta, por meio da Nota Técnica nº 8/2021-CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS (0021494508) de 02/07/2021, foi analisada a relação de consumo entre cada molécula de insulina análoga de ação prolongada comercializada no país, em dose por UI, estabelecida a correlação de equivalência entre as moléculas e a insulina humana NPH, e por fim estimado o preço máximo por tubete comparado ao valor da insulina humana NPH praticado no mercado, valor adotado nas análises de impacto orçamentário seguindo os mesmos moldes do cálculo realizado no Relatório de Recomendação nº 440. A referida nota técnica apresenta em sua conclusão a relação de equivalência entre as moléculas da insulina análoga de ação prolongada comercializadas no Brasil:

*"Isto posto, foi verificada a correlação posológica entre os medicamentos sendo que a cada 1 (uma) UI de **Glargina** administrada, o consumo de NPH equivalente seria de 1,25 UI's. Quando do uso da insulina **Degludeca**, a cada 1 (uma) UI administrada desta, o consumo equivalente de insulina NPH seria 1,33 UI's. Por fim, é admitida uma equivalência posológica entre as insulinas NPH e Detemir, sendo 1 (uma) UI de Detemir equivalente a 1 (uma) UI de NPH."*

Após homologação do resultado do pregão 119/2021, fracassado na fase das negociações de preço, o Departamento de Logística em Saúde submeteu o presente processo a CGAFB (0023483238), solicitando providências cabíveis quanto a um possível reaproveitamento processual, fazendo destaque ao preço de referência, no Despacho (COLMER/CGIES/DLOG/SE/MS (0023432569), alertou quanto à impossibilidade de revisão do preço de referência, visto as condicionantes impostas na incorporação do medicamento, recomendou avaliação desta área demandante para possível reaproveitamento do processo, com fins de realização de novo pregão:

Quanto ao preço de referência, no atual cenário, não há o que ser revisto, tendo em vista que o preço unitário para incorporação do insumo em tela, deve observar o previsto na Portaria SCTIE/MS nº 19, de 27 de março de 2019, e Relatório de Recomendação da CONITEC nº 440, ou seja, é condicionante para incorporação desse insumo que o custo de tratamento seja igual ou inferior ao da insulina NPH na apresentação de tubete com sistema aplicador, que atualmente é de R\$ 10,17.

Nesse sentido, considerando o arrazoado contido na Nota, julgou-se pertinente a reavaliação e revisão da incorporação, uma vez que, a condicionante recomendada por meio do Relatório da CONITEC nº 440 e pela Portaria SCTIE/MS nº 19/2019, não se mostra factível no processo aquisitivo, restando claro com os resultados de fracassos dos pregões nº. 22/2021 e 119/2021, e ainda, considerando o exemplo da insulina análoga de ação rápida as diferenças demonstradas entre as insulinas análogas de ação prolongadas poderão gerar descontinuidade no tratamento dos pacientes a partir de uma segunda aquisição, caso o vencedor do certame seja diverso ao da primeira aquisição.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório tem o objetivo de analisar a solicitação apresentada pela nota técnica Nº 1071/2021-CGAFB/DAF/SCTIE/MS visando reavaliar a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, (glargina , degludeca e detemir).

7.1 Busca por Evidências

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança relacionadas ao uso das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de DM1. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação se encontra no quadro abaixo.

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes com DM1.
Intervenção	Insulinas análogas de ação prolongada: Glargina, detemir e degludeca.
Comparadores	Insulina NPH.
(Outcomes) Desfechos	- Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c); - Episódios de hipoglicemia sintomática, grave e noturna; - Eventos adversos; - Qualidade de vida;
(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise.

Pergunta:As insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) são eficazes, seguras e efetivas para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 1, quando comparadas à insulina NPH?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Tripdatabase foram identificadas 160 publicações. Os termos utilizados para a busca encontram-se no Apêndice I. Todas as buscas foram realizadas sem restrição de idioma e data de publicação.

Os critérios de inclusão dos estudos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou de estudos observacionais, nos quais um dos análogos de ação prolongada fosse utilizado para o tratamento de pacientes com DM1.

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

Logo, com base nos critérios de elegibilidade citados acima e nos critérios estabelecidos no acrônimo PICO, foram selecionados os seguintes estudos: Liu et al. (2018); Almeida et al. (2018); Dawoud et al. (2018); Zhang et al. (2018); Silva et al. (2018); Marra et al. (2016) e Tricco et al. (2014) e Hemmingsen (2021), (Figura 4). As características destes

estudos são apresentadas no Apêndice II. (14–20). Destaca-se que o estudo de 2021 foi incluído após a aprovação do relatório inicial de 2019 e suas contribuições acrescentadas e discutidas no tópico 7.3.

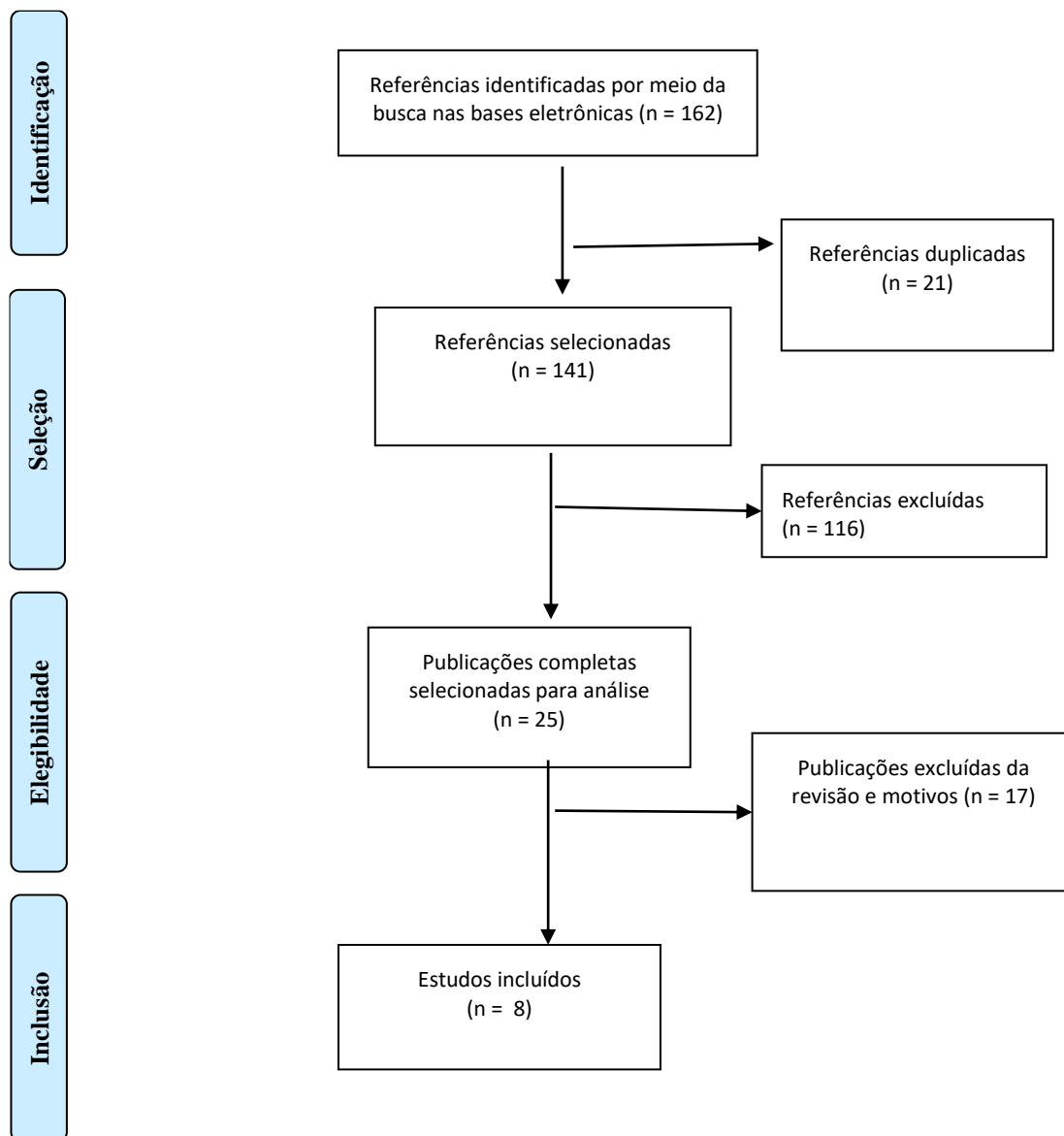


Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências.

Os estudos selecionados foram avaliados quanto a sua qualidade metodológica utilizando as ferramentas *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS). Esta ferramenta avalia o risco global de viés, que é classificado em baixo, alto e incerto, conforme a figura abaixo demonstra. (21) Os estudos incluídos apresentaram em sua maioria risco de viés moderado e baixo (Figura 5), sendo que as principais limitações estavam relacionadas aos seguintes fatores:

- Diferentes definições de hipoglicemia nos estudos incluídos;
- Autorrelato de episódios hipoglicêmicos;
- Os estudos incluídos eram abertos;
- Presença de conflito de interesses, a maioria dos estudos era financiado pelos fabricantes das insulinas análogas de ação prolongada.
- Alto risco de viés dos estudos incluídos nas revisões.

- Diversidade entre os instrumentos utilizados para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde.
- Pequeno número de estudos por comparação, incluídos nas metanálises em rede, levando a uma rede esparsa e com baixo poder estatístico.
- Alta heterogeneidade.
- Viés de seleção e fatores de confusão não controlados nos estudos observacionais
- Alguns estudos não apresentaram informações completas e precisas(estudos observacionais).

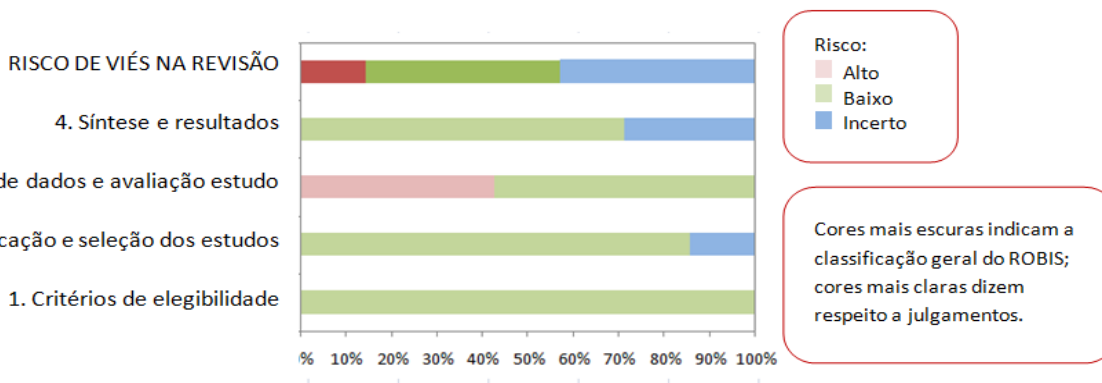


Figura 5. Classificação do risco de viés dos estudos incluídos.

7.2 Evidência Clínica

7.2.1 Insulina glargina versus NPH

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

Níveis de hemoqlobina A glicosilada- diferença ponderada entre as médias de HbA1c (%)

Dawoud et al. (2018) demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre a insulina NPH (duas vezes por dia) e a insulina glargina (uma vez ao dia), já quando a insulina NPH é utilizada quatro vezes ao dia, a eficácia na redução de HbA1c favoreceu a insulina glargina (uma vez ao dia) em (0,40; IC95%: 0,36; 0,44) (Figura 6).

iNPH (bid)	x	x	-0.15 (-0.30,0.00)	x	x	x	x	x
-0.10 (-0.34,0.14)	iGlarg (od)	0.03 (-0.09,0.15)	-0.04 (-0.19,0.11)	0.40 (0.36,0.44)	0.07 (-0.02,0.17)		0.05 (-0.05,0.14)	x
-0.08 (-0.27,0.13)	0.03 (-0.16,0.21)	iDet (od)	-0.09 (-0.19,0.00)	x	x	0.12 (-0.02,0.26)	x	x
-0.16 (-0.27,-0.05)	-0.06 (-0.27,0.15)	-0.09 (-0.26,0.08)	iDet (bid)	x	x	x	x	x
0.31 (0.02,0.62)	0.41 (0.24,0.61)	0.39 (0.136,0.654)	0.48 (0.20,0.76)	iNPH (qid)	x	x	x	x
-0.03 (-0.31,0.26)	0.072 (-0.08,0.224)	0.044 (-0.192,0.282)	0.132 (-0.124,0.391)	-0.343 (-0.586,-0.109)	iDegl (od)	x	x	x
0.039 (-0.248,0.333)	0.143 (-0.136,0.417)	0.115 (-0.095,0.323)	0.204 (-0.066,0.47)	-0.272 (-0.612,0.053)	0.071 (-0.248,0.384)	iNPH (od)	x	x
-0.057 (-0.312,0.206)	0.047 (-0.06,0.151)	0.018 (-0.191,0.229)	0.108 (-0.127,0.34)	-0.368 (-0.587,-0.164)	-0.025 (-0.212,0.157)	-0.096 (-0.391,0.200)	iNPH (od/bid)	-0.07 (-0.53,0.40)
-0.212 (-0.565,0.17)	-0.110 (-0.38,0.181)	-0.137 (-0.461,0.208)	-0.048 (-0.387,0.312)	-0.525 (-0.852,-0.184)	-0.181 (-0.491,0.147)	-0.251 (-0.634,0.154)	-0.155 (-0.41,0.114)	iDet (od/bid)

Figura 6. Resultados das meta-análises diretas e em rede para as alterações de HbA1c (%).(16)

Os resultados na área cinza são as medianas da distribuição posterior da diferença na alteração média e 95% dos intervalos credíveis para a metanálise de evidência direta e indireta entre o tratamento definido na linha (intervenção) e o tratamento definido por coluna (controle). Resultados na área não sombreada são as diferenças na alteração média e nos intervalos de confiança de 95% das meta-análises de efeitos aleatórios convencionais de evidência direta entre o

tratamento definido na coluna (intervenção) e o tratamento definido na linha (controle). Um valor negativo indica redução na HbA1c (resultado favorável), ou, uma vez por dia; bid, uma ou duas vezes por dia; qid, quatro vezes ao dia.

Nas revisões sistemáticas de Marra et. al. (2016) e Tricco et al. (2014) a insulina glargina demonstrou ser mais eficaz na redução dos níveis de HbA1c, quando comparada à insulina NPH uma vez por dia, com uma diferença média (DM) de -0,33 (IC95%: -0,54; -0,12; p=0,002) e -0,39 (IC95%: -0,59; -0,19), respectivamente. No entanto, na metanálise do subgrupo pacientes pediátricos, de Marra et. al. (2016), não houve diferenças significantes entre os grupos (DM= -0,38; IC95%: -0,79; 0,04) (Figura 7).(19,20)

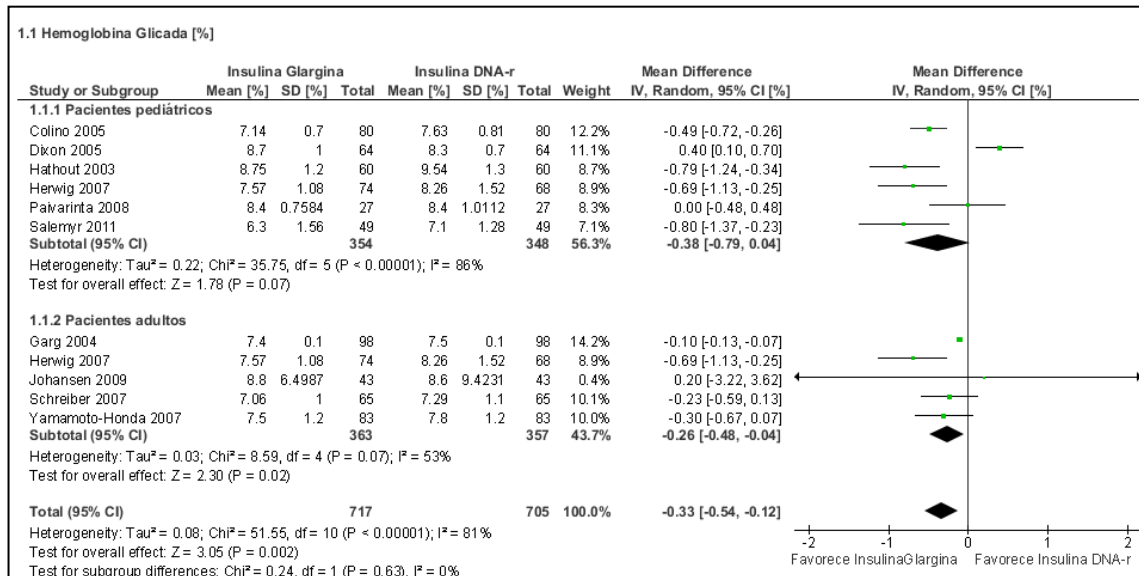


Figura 7. Metanálise Hemoglobina Glicada - subgrupo idade. (19)

Episódios de hipoglicemia grave

Os resultados da metanálise em rede de Dawoud et al. 2018 não mostraram diferenças significativas ou clinicamente relevantes na taxa de hipoglicemia grave entre as insulinas glargina e NPH (Figura 8). Resultado semelhante foi relatado por Tricco et al. (2014).

iNPH (bid)	1.00 (0.06, 15.99)	X	0.91 (0.69, 1.21)	X	X	X	X
1.03 (0.02,55.69)	iGlarg (od)	X	X	1.03 (0.63, 1.67)	0.88 (0.69, 1.13)	1.18 (0.40, 3.54)	1.25 (0.92, 1.72)
1.31 (0.02,100.4)	1.26 (0.24,7.52)	iDet (od)	X	X	0.90 (0.59, 1.37)	X	X
0.96 (0.54,1.74)	0.94 (0.02,44.62)	0.73 (0.01,48.89)	iDet (bid)	X	X	X	X
1.07 (0.02,63.67)	1.04 (0.39,2.72)	0.82 (0.11,5.68)	1.11 (0.02,69.82)	iDegl (od)	X	X	X
1.18 (0.02,73.26)	1.13 (0.4,3.53)	0.9 (0.23,3.45)	1.23 (0.02,79.76)	1.09 (0.27,4.93)	iNPH (od)	X	0.36 (0.11, 1.12)
1.63 (0.03,93.47)	1.59 (0.65,3.72)	1.26 (0.18,7.6)	1.69 (0.03,102.2)	1.53 (0.41,5.51)	1.4 (0.35,4.85)	iNPH (od/bid)	0.25 (0.20, 0.31)
0.62 (0.01,36.01)	0.61 (0.23,1.49)	0.48 (0.07,2.68)	0.65 (0.01,39.41)	0.59 (0.15,2.18)	0.54 (0.15,1.64)	0.38 (0.14,1.02)	iDet (od/bid)

Figura 8. Hazard rate e rate ratios para hipoglicemia grave.(16)

Os resultados na área cinzenta são as medianas do *Hazard rate* entre o tratamento definido na linha e da coluna. *Hazard rate* inferiores a 1 favorecem o tratamento definido em linha. Os resultados na área não sombreada são as *rate ratios*, taxas inferiores a 1 favorecem o tratamento definido pela coluna.

Já na metanálise de Marra et al. (2016) estimativa da diferença da média do número de episódios de hipoglicemia grave favoreceu a insulina glargina em -0,58 (Figura 9).

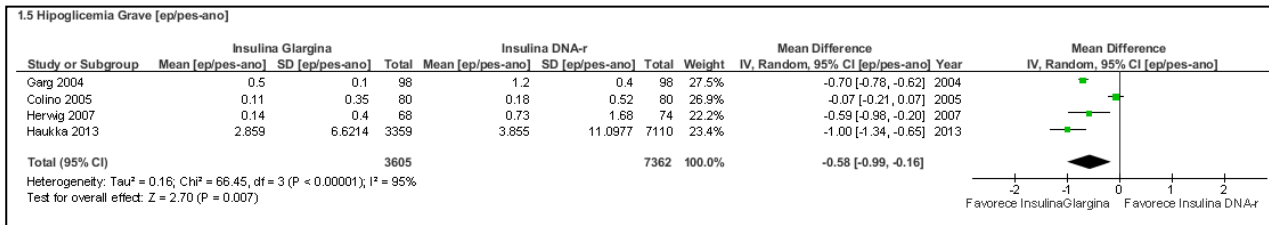


Figura 9. Metanálise Episódios de Hipoglicemia Grave.(19)

Qualidade de vida (QV) relacionada à saúde

Apenas Almeida et al. (2018) avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde, os estudos incluídos nesta revisão sistemática utilizaram oito instrumentos diferentes para avaliar a QV de pacientes com DM1 comparando as insulinas GLA e NPH: ADDQoL (*Audit of Diabetes Dependent Quality of Life Questionnaire*), DQOL (*Diabetes Quality of Life Measure*), DTSQ (*Diabetes Quality of Life Measure*), DTSQs (avalia a satisfação do tratamento no início), DTSQc (avalia no final do acompanhamento), WBQ22 (*Well-Being Questionnaire–22 items*), WBQ12 (*12 items*), W-BQ28 (*mixed Well-Being Questionnaire 28*), WED (*Well-Being Inquiry for Diabetics*). Esta revisão sistemática não mostrou qualquer diferença significativa nos escores de qualidade de vida entre as insulinas glargina e a insulina NPH. Apenas no domínio satisfação dos pacientes, medido pelo Questionário de Satisfação do Tratamento da Diabetes, a insulina glargina obteve resultado considerável em relação à NPH. Esses achados, são relacionados com a preferência terapêutica do paciente.(15)

Tricco et al. (2014) identificou resultado semelhante, em um ECR após 24 semanas de acompanhamento, a qualidade de vida não diferiu entre a glargina uma vez ao dia (mediana 32, intervalo interquartilico 27-34) e a NPH duas vezes ao dia (mediana 31, intervalo interquartilico 25-34) no Inquérito de Bem-Estar para Diabéticos questionário.(20)

Mortalidade por todas as causas

Cinco ECR incluídos na revisão de Tricco et al. (2014), não relataram mortes em ambos os braços, NPH duas vezes ao dia e glargina uma vez ao dia.

7.2.2 Insulina detemir versus NPH

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

Níveis de hemoglobina A glicosilada- diferença ponderada entre as médias de HbA1c (%)

Dawoud et al. 2018 demonstraram que a eficácia na redução dos níveis de HbA1c favoreceu a insulina detemir (uma ou duas vezes por dia) sobre o tratamento de referência, NPH (uma ou duas vezes por dia) em -0,16, (IC95%: 0,27; 0,05) (Figura 6). (16)

Resultado semelhante foi observado por Tricco et al. (2014), após uma mediana de 20 semanas de seguimento, a insulina detemir uma vez por dia e detemir uma ou duas vezes ao dia resultou na redução significativa de HbA1c em comparação com a NPH uma vez ao dia, de -0,26% (IC95%: -0,48; -0,03%) e -0,36% (IC95%: -0,65; -0,08%), respectivamente. (20)

Episódios de hipoglicemia grave

A insulina detemir (utilizada uma ou duas vezes por dia) foi associada a um risco menor de episódios de hipoglicemia grave, de 0,25 (ICr: 0,20; 0,31), comparada a insulina NPH (utilizada uma ou duas vezes por dia) (Figura 8). (16)

A mesma associação foi demonstrada por Tricco et al. (2014), favorecendo a insulina detemir, *odds ratio* de 0,62 (IC 95%: 0,42; 0,91). (20)

Mortalidade por todas as causas

Não houve diferença significativa entre as insulinas detemir duas vezes ao dia e NPH duas vezes por dia para mortalidade por todas as causas em dois estudos incluídos na revisão de Tricco et al. (2014), *odds ratio* 0,97 (IC95%: 0,10; 9,44).(20)

7.2.3 Insulina degludeca *versus* NPH

Dentre os estudos incluídos, apenas Dawoud et al. 2018 avaliou a eficácia e segurança da insulina degludeca comparada à insulina NPH. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as insulinas degludeca e NPH na redução dos níveis de HbA1c e nas taxas de episódios de hipoglicemia grave (Figura 6, Figura 8). (16)

7.2.4 Insulina glargina *versus* detemir

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

Níveis de hemoglobina A glicosilada- diferença ponderada entre as médias de HbA1c (%)

As três metanálises realizadas para este desfecho demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre a insulina glargina e detemir (Figura 6).(16,18,20)

Episódios de hipoglicemia grave

Os resultados da metanálise em rede de Dawoud et al. (2018) não mostraram diferenças significativas ou clinicamente relevantes na taxa de hipoglicemia grave entre as insulinas glargina e detemir (Figura 8).

Tricco et al. (2014) demonstraram que a insulina detemir administrada quatro vezes ao dia causou um número significativamente maior de pacientes com hipoglicemia grave em comparação com glargina uma vez ao dia (1,69; IC95%: 1,12; 2,50). Resultado oposto foi relatado por Silva et al. (2018), houve uma diferença estatisticamente significativa a favor da insulina detemir com uma diferença média de 0,68 (IC: 0,26; 1,10, p = 0,002) para os episódios de hipoglicemia grave.

Mortalidade por todas as causas

Cinco ECR incluídos na revisão de Tricco et al. (2014), não relataram mortes em ambos os braços, detemir uma vez por dia e glargina uma vez por dia.(20)

7.2.5 Insulina glargina versus degludeca

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

Níveis de hemoglobina A glicosilada- diferença ponderada entre as médias de HbA1c (%)

As três metanálises de Dawoud et al. (2018), Zhang et al. (2018) e Liu et al. (2018), demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre as insulinas glargina e degludeca na redução dos níveis de HbA1c.(14,16,17)

Episódios de hipoglicemia grave

Os resultados da metanálise em rede de Dawoud et al. (2018) não mostraram diferenças significativas ou clinicamente relevantes na taxa de hipoglicemia grave entre as insulinas glargina e degludeca. Resultado semelhante foi demonstrado por Zhang et al. (2018).

Episódios de hipoglicemia noturna

Zhang et al. (2018) e Liu et al. (2018) demonstraram que a degludeca está associada a uma menor taxa de episódios hipoglicêmicos noturnos 0,73 (0,65; 0,82) e 0,74 (IC95%: 0,68; 0,81), respectivamente. (14,17)

Eventos adversos

A taxa de eventos adversos graves foi menor para insulina degludeca do que para glargina, OR de 0,76 (IC95%: 0,58; 0,98), mas não houve diferença entre as insulinas em relação ao risco de mortalidade total e de eventos cardiovasculares graves. (17)

7.2.6 Insulina detemir *versus* degludeca

Dentre os estudos incluídos, apenas Dawoud et al. 2018 avaliou a eficácia e segurança da insulina detemir comparada à insulina degludeca, demonstrando que não há nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as insulinas em relação a redução dos níveis de HbA1c e nas taxas de episódios de hipoglicemia grave (Figura 6, Figura 8). (16)

7.3 Novas evidências

Após o relatório de 2019, um artigo novo foi apresentado, Hemmingsen (2021), Comparou os efeitos do tratamento a longo prazo com análogos de insulina de ação (ultra)longa à insulina NPH ou outro análogo de insulina de ação (ultra)longa em pessoas com diabetes mellitus tipo 1. Ao autores fizeram buscas no Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Scopus, ClinicalTrials.gov, na Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e nas listas de referências de revisões sistemáticas, artigos e relatórios de avaliação de tecnologia em saúde também no site do Food and Drug Administration (FDA) e da Agência Médica Europeia (EMA) dos EUA. Neste aspecto foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) com duração de 24 semanas ou mais comparando uma insulina de longa ação com a insulina NPH ou outra insulina de longa ação em pessoas com DM1.

Um total de 8.784 participantes foram randomizados: 2.428 participantes foram alocados para insulina NPH, 2.889 participantes para insulina detemir, 2.095 participantes para insulina glargina e 1.372 participantes para insulina degludeca. Oito estudos que contribuíram com 21% de todos os participantes eram crianças. A duração da intervenção variou de 24 semanas a 104 semanas.

Insulina degludeca versus insulina NPH: não foi identificado estudos comparando insulina degludeca com insulina NPH. **Insulina detemir versus insulina NPH** (9 ECRs): cinco mortes relatadas em dois estudos, incluindo adultos, ocorreram no grupo de insulina detemir (IC 95% 0,79 a 31,38; 9 estudos, 3334 participantes; evidência de certeza moderada). Houve uma redução na hipoglicemia grave em favor da insulina detemir: 8,5% no grupo de insulina detemir em comparação a 11,5% no grupo de insulina NPH que apresentaram hipoglicemia grave (RR 0,69, 95% CI

0,52 a 0,92; 8 estudos, 3219 participantes; evidência de certeza moderada). O intervalo de previsão de 95% variou entre 0,34 e 1,39.

Hipoglicemia noturna grave foi observada em 3,8% no grupo de insulina detemir em comparação a 5,4% no grupo de insulina NPH (RR 0,67, IC 95% 0,39 a 1,17; 7 estudos, 2925 participantes ; evidência de certeza moderada). **Insulina glargina versus insulina NPH** (9 ECRs): um adulto morreu no grupo de insulina NPH (Peto OR 0,14, IC 95% 0,00 a 6,98; 8 estudos, 2175 participantes; evidência de certeza moderada). Quatro estudos com 1.013 participantes relataram que a qualidade de vida não mostra nenhum efeito benéfico ou prejudicial real para qualquer intervenção (evidência de baixa certeza). Hipoglicemia grave foi observada em 122/1191 participantes (10,2%) no grupo de insulina glargina em comparação com 145/1159 participantes (12,5%) no grupo de insulina NPH (RR 0,84, IC 95% 0,67 a 1,04; 9 estudos, 2350 participantes; evidência de certeza moderada).

Hipoglicemia noturna grave foi observada em 69/938 participantes (7,4%) no grupo de insulina glargina em comparação com 83/955 participantes (8,7%) no grupo de insulina NPH (RR 0,83, IC 95% 0,62 a 1,12; 6 estudos, 1893 participantes ; evidência de certeza moderada). **Insulina detemir versus insulina glargina** (2 ECRs), insulina degludec versus insulina detemir (2 ECRs), insulina degludec versus insulina glargina (4 ECRs): não houve evidência de uma diferença clinicamente relevante para todos os desfechos principais comparando os análogos de insulina atuantes entre si. Para todos os resultados nenhuma das comparações indicou diferenças nos testes de interação para crianças versus adultos.

Ao autores concluíram que a comparação da insulina detemir com a insulina NPH para DM1 mostrou menor risco de hipoglicemia grave em favor da insulina detemir (evidência de certeza moderada). Tanto a insulina detemir quanto a insulina glargina comparadas com a insulina NPH não mostraram benefícios ou malefícios para hipoglicemia noturna grave. Para todos os outros resultados principais com baixo risco geral de viés e comparando análogos de insulina entre si, não houve efeito benéfico ou prejudicial verdadeiro para qualquer intervenção. Dados sobre desfechos importantes para o paciente, como QV, complicações diabéticas macrovasculares e microvasculares eram escassos ou ausentes. Não foram encontradas diferenças clinicamente relevantes entre crianças e adultos.

8 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário da potencial incorporação no SUS de insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de pessoas com DM1. Para tanto, foram avaliados dois cenários populacionais: epidemiológico estimado e demanda registrada de NPH no SUS.

Características comuns entre os dois primeiros cenários

O tratamento com insulina humana NPH foi considerado como referência e o horizonte temporal foi de cinco anos a partir de 2022. A quantidade diária de insulina considerada por paciente foi de 40 UI, conforme dose diária definida (DDD) estabelecida pela OMSⁱ. Tal quantidade foi, também, considerada para todos os análogos de insulina avaliados. Foram considerados os custos diretos com os medicamentos. Como premissa, considerou-se não haver variação, entre os grupos, da administração de insulina humana regular ou de análogos de insulina de ação rápida. Portanto, estas tecnologias não foram consideradas na análise.

Os preços das tecnologias foram extraídos do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) abrangendo o período de dezoito meses anteriores a 08/04/2022. Para cada tecnologia, foi utilizado o **menor valor**ⁱⁱ encontrado para aquisições feitas pelo ente federal do SUS. (Tabela 3).

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

Medicamento	Preço (R\$/UI)*
Insulina humana NPH 100 UI/mL, tubete de 3ml	R\$ 0,0339
Glargina** 100 UI/mL, 3 mL refil	R\$ 0,0530
Glargina** 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	R\$ 0,0536
Glargina** 100 UI/mL, 10 mL	R\$ 0,0520
Glargina*** 100 UI/mL, 3 mL refil	R\$ 0,0600
Glargina*** 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	R\$ 0,0480
Detemir 100 UI/mL, 3 mL refil	R\$ 0,1689
Detemir 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	R\$ 0,1233
Degludeca 100 UI/mL, 3 mL refil	R\$ 0,0525
Degludeca 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	R\$ 0,2818

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

** Análogo glargina da marca Lantus®.

*** Análogo glargina da marca Basaglar®.

Como previamente apresentado e discutido nas notas técnicas, foi verificada a correlação posológica entre os medicamentos sendo que a cada 1 (uma) UI de Glargina administrada, o consumo de NPH equivalente seria de 1,25 UI's. Quando do uso da insulina Degludeca, a cada 1 (uma) UI administrada desta, o consumo equivalente de insulina

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

ⁱⁱ Apesar de preconizar o uso do menor valor, deve-se destacar que o valor médio nos últimos 2 anos foi acima do apresentado

NPH seria 1,33 UI's. Por fim, é admitida uma equivalência posológica entre as insulinas NPH e Detemir, sendo 1 (uma) UI de Detemir equivalente a 1 (uma) UI de NPH.

Nesse sentido foram feitas conversões monetárias para estimar o preço real das tecnologias conforme tabela abaixo:

Tabela 4- Preços, por UI, de insulina humana NPH e insulinas análogas de ação prolongada "ajustado"

Medicamento	Preço (R\$/UI)*
Insulina humana NPH 100 UI/mL, 3 mL	R\$ 0,0339
Glargina** 100 UI/mL, 3 mL refil	R\$ 0,0398
Glargina** 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	R\$ 0,0402
Glargina** 100 UI/mL, 10 mL	R\$ 0,0390
Glargina*** 100 UI/mL, 3 mL refil	R\$ 0,0450
Glargina*** 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	R\$ 0,0360
Detemir 100 UI/mL, 3 mL refil	R\$ 0,1689
Detemir 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	R\$ 0,0947
Degludeca 100 UI/mL, 3 mL refil	R\$ 0,0352
Degludeca 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	R\$ 0,1888

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

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

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

em que x representa o mês dentro do horizonte temporal de cinco anos considerado nesta análise e y a percentagem de difusão do análogo de insulina dentro do universo original de insulina humana NPH. Dessa forma, a difusão máxima (market share) considerada numa potencial incorporação de análogo de insulina foi de 50% ao final do horizonte temporal (Figura 10).

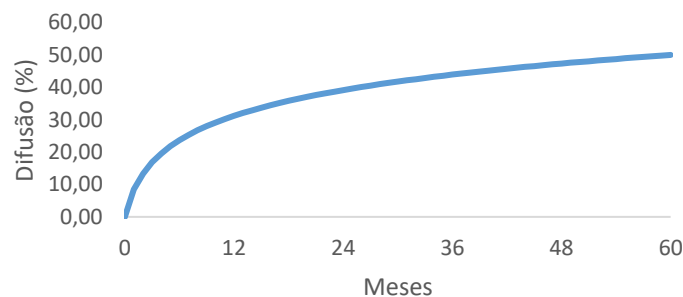


Figura 10. Modelo de potencial difusão mensal insulinas análogas de ação prolongada no SUS

8.2 População do cenário epidemiológico estimado

De acordo com dados do Vigitel Brasil 2022ⁱⁱⁱ, a proporção de pessoas com DM no país é de 8,53%(revelando queda brusca em relação a 2017 que era 11,28%). Conforme Ogurtsova et al. (2017), dentre os pacientes com DM, cerca de 9,5% apresentam o tipo 1 da doença.(22)

Dessa forma, considerando as Projeções da População, edição 2022, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)^{iv}, foi estimada a população brasileira com DM1 (Tabela 5).

Tabela 5. Definição da população brasileira com diabetes mellitus tipo 1, cenário epidemiológico estimado.

Categoria	Ano				
	2022	2023	2024	2025	2026
População brasileira, segundo IBGE	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
População brasileira com DM1*	1.740.863,1	1.752.659,6	1.764.006,0	1.774.902,3	1.785.335,0

* Produto entre a estimativa populacional em cada ano, a proporção de pessoas com diabetes (6,8%) e a proporção de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 no universo de pacientes com diabetes mellitus (9,5%).

DM1: diabetes mellitus tipo 1.

Neste cenário, considerou-se que todos os pacientes com DM1 utilizam o tratamento basal, ou seja, insulina humana NPH ou insulinas análogas de ação prolongada.

8.3 População do cenário de demanda registrada de NPH no SUS

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

Para a aquisição de insulinas por meio do CBAF, o DAF utiliza a estimativa de dezenove frascos de insulina humana NPH por pessoa a cada ano ou 63 tubetes de 3ml^v e em 2021 passará a usar 15 frascos ou 50 tubetes de 3ml. Dessa forma, a partir da quantidade de frascos adquirida entre 2018 e 2021, foi possível estimar a quantidade de pessoas atendidas por essa forma de fornecimento (Tabela 6). Foi, então, calculada a tendência linear para os anos entre 2022 e 2026 (Tabela 7).

Tabela 6. Estimativa de população atendida pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH.

ano	Tipo	frascos	população estimada
2018	Frasco	26.830.241	1.412.117,95
	Tubete	9.503.507	
2019	Frasco	5.556.701	443.307,26
	Tubete	9.503.507	
2020	Frasco	25.298.680	1.624.553,46
	Tubete	18.461.771	
2021	Frasco	6.453.631	1.762.927,68
	Tubete	27.041.995	

CBAF: Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

ⁱⁱⁱ Dados disponíveis em <http://svs.aids.gov.br/download/Vigitel/>. Acesso em 08/04/2022.

^{iv} Dados disponíveis em <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acesso em 08/04/2022.

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

Tabela 7. População estimada para atendimento pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH, 2022 a 2026.

Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Pacientes estimados	1.422.410,36	1.065.022,29	1.199.042,82	1.333.063,34	1.467.083,87

CBAF: Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

A quantidade de pacientes distintos atendidos de 2014 a 2017 pelo ATFP no fornecimento de insulina humana NPH foi diretamente obtida dos dados fornecidos pelo DAF (

tabela 8). A partir desses dados, calculou-se a tendência linear para o período entre 2022 e 2026 (Tabela 9).

Tabela 8. Pacientes atendidos para dispensação de insulina humana NPH no programa ATFP, 2017 a 2021

Ano	2017	2018	2019	2020	2021
Pacientes atendidos	873.505	916.125	873.571	972.438	974.386

ATFP: Aqui Tem Farmácia Popular.

Tabela 9. População estimada para atendimento pelo programa ATFP na dispensação de insulina humana NPH, 2022 a 2026.

Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Pacientes estimados	870.390,00	896.197,50	922.005,00	947.812,50	973.620,00

ATFP: Aqui Tem Farmácia Popular.

Para estimar a quantidade de pacientes estratificada pelo tipo de DM, foram consideradas as informações utilizadas no cenário epidemiológico estimado (Tabela 5). Conforme Ogurstova et al. (2017), a proporção de pacientes com DM2 é cerca de 89,0% do total de pacientes com DM. (22)Em estudo sobre o perfil clínico de pacientes brasileiros com DM2 atendidos no SUS, verificou-se que 35,15% dos participantes utilizavam insulina.(23)Com isso, dentre os pacientes que utilizam insulina^{vi}, estima-se que 23,3% deles são diagnosticados com o tipo 1 e 76,7% com o tipo 2 (Tabela 10).

Tabela 10. Estimativa de população em uso de insulina, por tipo de diabetes mellitus, 2022 a 2026

Categoria	Ano				
	2022	2023	2024	2025	2026
População com DM1	1.740.863	1.752.659	1.764.006	1.774.902	1.785.335
População com DM2 em uso de insulina	5.732.308	5.771.151	5.808.513	5.844.392	5.878.745
População em uso de insulina	7.473.171	7.523.811	7.572.519	7.619.294	7.664.080

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

Com isso, as tendências lineares para o CBAF (Tabela 7) e para o ATEP (Tabela 9) foram somadas para compor a população estimada de demanda a ser registrada no SUS entre 2022 a 2026. A partir desses valores, aplicaram-se as proporções de pacientes em uso de insulina de acordo com o tipo de DM e, assim, foi definida a população do cenário (Tabela 11).

Tabela 11. Estimativa populacional para demanda por insulina humana NPH, a partir de dados do SUS, 2022 a 2026

Categoria	Ano				
	2022	2023	2024	2025	2026
Pacientes estimados	1.961.220	2.121.048	2.280.876	2.440.704	2.511.329
Pacientes com DM1	456.863	494.095	531.326	568.558	585.010
Pacientes com DM2	1.504.357	1.626.953	1.749.549	1.872.146	1.926.319

8.4 Resultados

Considerando o cenário epidemiológico estimado, o gasto previsto com incorporação de insulinas análogas de ação prolongada variou no primeiro ano entre cerca de R\$ 7,4 mi e cerca de R\$ 907 mi, de acordo com o análogo de insulina. O gasto total ao final de cinco anos variou entre cerca de R\$ 1.7 bi a cerca de R\$ 9,5 bi, a depender do análogo de insulina. O impacto orçamentário incremental estimado, em relação à insulina humana NPH, variou entre R\$ 108 mi e R\$ 7,8 bi (Tabela 12 – **Previsão de uso de NPH sem incorporação de análogos, cenário epidemiológico estimado.**

ano	2022	2023	2024	2025	2026
População estimada	1.752.659,57	1.764.006,04	1.774.902,26	1.785.335,00	1.795.291,80
Uis por ano	14.600	14.600	14.600	14.600	14.600
preço por UI	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339
	R\$ 867.461.329,48	R\$ 873.077.148,36	R\$ 878.470.122,15	R\$ 883.633.705,32	R\$ 888.561.725,33

Fonte: autoria própria com base nos dados

Tabela 13-Previsão de uso de NPH sem incorporação de análogos, cenário demanda registrada no SUS para DM1

ano	2022	2023	2024	2025	2026
População estimada	456.863,00	494.094,68	531.326,36	568.558,04	585.009,95
Uis por ano	14.600	14.600	14.600	14.600	14.600
preço por UI	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339
	R\$ 226.119.770,97	R\$ 244.547.219,20	R\$ 262.974.667,44	R\$ 281.402.115,67	R\$ 289.544.823,07

Tomando por base as tabelas 12 e 13, tem-se que o gasto individual com insulina NPH no SUS é de R\$494, 94, uma vez que o valor apresentado para aquisição pelo Dlog foi de R\$10,17. As tabelas apresentadas mostram a situação hipotética de gastos com aquisição de insulinas NPH caso não sejam incorporadas as insulinas análogas de longa ação. Nesse sentido esse é o valor base para o cálculo comparativo dos estudos de Impacto orçamentário.

As tabelas 14 e 15 apresentam a previsão de gastos com insulinas análogas de ação prolongada.

Tabela 14).

Na análise de 2019 era o cenário epidemiológico estimado, o gasto previsto com incorporação de insulinas análogas de ação prolongada variou no primeiro ano entre cerca de R\$ 759 mi e cerca de R\$ 2,3 bi, de acordo com o análogo de insulina. O gasto total ao final de cinco anos variou entre cerca de R\$ 6,6 bi e cerca de R\$ 19,9 bi, a depender do análogo de insulina. O impacto orçamentário incremental estimado, em relação à insulina humana NPH, variou entre R\$ 5,5 bi e R\$ 18,8 bi

Já para o cenário de demanda registrada no SUS, de acordo com o análogo de insulina, os valores variaram no primeiro ano entre R\$ 1,9 mi e R\$ 236 mi. O acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 540 mi e R\$ 2,8 bi, a depender do análogo. O impacto orçamentário incremental, em relação à insulina humana NPH, foi estimado entre R\$ 20 mi e R\$ 2,3 bi (

Tabela 15).

Comparado em 2019 era o cenário de demanda registrada no SUS, de acordo com o análogo de insulina, os valores variaram no primeiro ano entre R\$ 149 mi e R\$ 450 mi. O acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 1,3 bi e R\$ 3,9 bi, a depender do medicamento. O impacto orçamentário incremental, em relação à insulina humana NPH, foi estimado entre R\$ 1,1 bi e R\$ 3,7 bi.

Neste aspecto deve-se informar que no modelo proposto, algumas variáveis representaram importantes diferenças financeiras, a dizer a diminuição da prevalência com base na Vigitel de 2020 e a adequação dos valores utilizando os fatores de correção, bem como a diminuição de preços apontados no BPS e SIASG. Ainda para efeito comparativo, os estudos de 2019 comparavam com a NPH de 10ml, todavia o estudo atual compara com a de 3ml que é adquirida atualmente.

Cabe ressaltar que nestes cálculos a quantidade diária de insulina considerada por paciente foi de 40 UI, conforme dose diária definida (DDD) estabelecida pela OMS. Tal quantidade foi, também, considerada para todos os análogos de insulina avaliados. No entanto cabe destacar que os dados da prática clínica referente a dose diária e consumo de UI de insulina em pacientes que realizam a transição entre as tecnologias, insulina humana NPH para insulina análoga de ação prolongada, são relatados em algumas bulas dos fabricantes da insulina análoga e foi consolidado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito tipo 1 (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 de 12/11/2019) como orientação para a transição entre as tecnologias. Estas orientações correspondem às necessidades de ajustes de dose que cada molécula acarretará no tratamento. A partir destes dados, há possibilidade de se estimar os quantitativos de frascos/tubetes de insulinas a partir do valor aproximado de UI de insulina humana, considerando principalmente alterações de dosagens que são observadas na prática clínica quando ocorre a transição entre as tecnologias entre cada moléculas de insulina análoga de ação prolongada. Logo verifica-se uma possibilidade de recálculo do custo de

tratamento, considerando a estimativa de unidades de insulinas consumidas pelos pacientes, conforme cálculo orientado pelo PCDT vigente.

Tabela 12 – Previsão de uso de NPH sem incorporação de análogos, cenário epidemiológico estimado.

ano	2022	2023	2024	2025	2026	TOTAL - 5 anos
População estimada	1.752.659,57	1.764.006,04	1.774.902,26	1.785.335,00	1.795.291,80	
Uis por ano	14.600	14.600	14.600	14.600	14.600	
preço por UI	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	
	R\$ 867.461.329,48	R\$ 873.077.148,36	R\$ 878.470.122,15	R\$ 883.633.705,32	R\$ 888.561.725,33	R\$ 4.391.204.030,64

Fonte: autoria própria com base nos dados

Tabela 13-Previsão de uso de NPH sem incorporação de análogos, cenário demanda registrada no SUS para DM1

ano	2022	2023	2024	2025	2026	TOTAL - 5 anos
População estimada	456.863,00	494.094,68	531.326,36	568.558,04	585.009,95	
Uis por ano	14.600	14.600	14.600	14.600	14.600	
preço por UI	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	R\$ 0,0339	
	R\$ 226.119.770,97	R\$ 244.547.219,20	R\$ 262.974.667,44	R\$ 281.402.115,67	R\$ 289.544.823,07	R\$ 1.304.588.596,34

Tomando por base as tabelas 12 e 13, tem-se que o gasto individual com insulina NPH no SUS é de R\$494, 94, uma vez que o valor apresentado para aquisição pelo Dlog foi de R\$10,17. As tabelas apresentadas mostram a situação hipotética de gastos com aquisição de insulinas NPH caso não sejam incorporadas as insulinas análogas de longa ação. Nesse sentido esse é o valor base para o cálculo comparativo dos estudos de Impacto orçamentário.

As tabelas 14 e 15 apresentam a previsão de gastos com insulinas análogas de ação prolongada.

Tabela 14. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário epidemiológico.

Tecnologia	2022	2023	2024	2025	2026	TOTAL	Incremental
Insulina humana NPH 3 mL	668.736.482,45	560.813.938,10	510.407.076,63	478.430.604,20	454.651.414,59	2.673.039.515,97	
Glargina* 3 mL refil	233.018.072,84	368.954.109,06	431.578.349,84	475.127.530,08	508.788.638,70	2.017.466.700,52	R\$ 299.302.185,85
Glargina* 3 mL com aplic.	235.538.771,49	372.945.310,75	436.246.996,14	480.267.274,43	514.292.515,80	2.039.290.868,60	R\$ 321.126.353,93
Glargina* 10 mL	228.410.470,19	361.658.563,66	423.044.498,69	465.732.555,52	498.728.063,36	1.977.574.151,42	R\$ 259.409.636,75

Glargina** 3 mL refil	263.794.044,73	417.683.897,05	488.579.263,96	537.880.222,73	575.987.138,15	2.283.924.566,62	R\$ 565.760.051,95
Glargina** 3 mL com aplic.	211.035.235,78	334.147.117,64	390.863.411,17	430.304.178,18	460.789.710,52	1.827.139.653,30	R\$ 108.975.138,63
Detemir 3 mL refil	990.302.384,20	1.568.016.289,08	1.834.162.747,98	2.019.242.199,10	2.162.298.382,34	8.574.022.002,70	R\$ 6.855.857.488,03
Detemir 3 mL com aplic.	554.944.508,91	878.683.161,21	1.027.826.007,15	1.131.540.616,70	1.211.706.275,82	4.804.700.569,79	R\$ 3.086.536.055,12
Degludeca 3 mL refil	206.223.620,65	326.528.544,75	381.951.703,63	420.493.218,95	450.283.679,46	1.785.480.767,44	R\$ 67.316.252,77
Degludeca 3 mL com aplic.	1.106.567.166,88	1.752.106.599,26	2.049.499.534,69	2.256.307.926,89	2.416.159.380,27	9.580.640.607,99	R\$ 7.862.476.093,32

* Análogo glargina da marca. Lantus®. ** Análogo glargina da marca Basaglar®

Tabela 15. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário de demanda registrada no SUS.

Tecnologia	2022	2023	2024	2025	2026	TOTAL	Incremental
Insulina humana NPH 3 mL	174.318.479,81	157.082.898,47	152.793.052,20	152.361.078,37	148.151.737,40	784.707.246,25	
Glargina* 3 mL refil	60.740.452,02	103.343.331,75	129.195.256,80	151.309.180,91	165.792.777,44	610.380.998,92	R\$ 90.499.648,83
Glargina* 3 mL com aplic.	61.397.518,55	104.461.259,61	130.592.840,71	152.945.984,63	167.586.259,06	616.983.862,55	R\$ 97.102.512,46
Glargina* 10 mL	59.539.395,54	101.299.863,60	126.640.603,42	148.317.255,97	162.514.459,88	598.311.578,41	R\$ 78.430.228,32
Glargina** 3 mL refil	68.762.775,87	116.992.451,04	146.258.781,28	171.293.412,35	187.689.936,73	690.997.357,26	R\$ 171.116.007,17
Glargina** 3 mL com aplic.	55.010.220,70	93.593.960,83	117.007.025,02	137.034.729,88	150.151.949,38	552.797.885,81	R\$ 32.916.535,72
Detemir 3 mL refil	258.140.554,17	439.198.327,30	549.066.298,91	643.048.158,36	704.601.925,43	2.594.055.264,16	R\$ 2.074.173.914,07
Detemir 3 mL com aplic.	144.656.506,28	246.117.452,55	307.685.139,88	360.350.585,98	394.844.015,04	1.453.653.699,73	R\$ 933.772.349,63
Degludeca 3 mL refil	53.755.984,60	91.460.013,31	114.339.258,34	133.910.330,41	146.728.476,57	540.194.063,23	R\$ 20.312.713,14
Degludeca 3 mL com aplic.	288.447.110,94	490.761.666,83	613.528.502,51	718.544.143,80	787.324.527,17	2.898.605.951,25	R\$ 2.378.724.601,16

* Análogo glargina da marca Lantus® ** Análogo glargina da marca Basaglar®.

9 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH

Em 2017 o CADTH recomendou que a insulina degludeca fosse reembolsada para o tratamento diário de adultos com DM1 e DM2 para melhorar o controle glicêmico, se as seguintes condições forem atendidas: reembolso de forma semelhante aos outras insulinas análogas de ação prolongada; os custos totais com a insulina degludeca não devem exceder o custo do tratamento com o análogo da insulina de ação prolongada menos dispendioso, reembolsado para o tratamento da diabetes mellitus. Esta decisão foi embasada em estudos que compararam a insulina degludeca com as insulinas glargina e detemir. A agência canadense também informou que a insulina degludeca demonstrou ser custo-efetiva apenas para pacientes com DM1 quando comparada à insulina glargina. (24)

Para os casos em que é necessário utilizar uma insulina basal, tanto pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2, a agência canadense recomenda que a insulina NPH como primeira opção. O CADTH alega que apesar das evidências serem limitadas e inconsistentes, os pacientes com hipoglicemia significativa durante o uso de insulina NPH podem se beneficiar com o uso dos análogos de insulina de ação prolongada.(25)

National Institute for Health and Care Excellence - NICE

Para os pacientes que não alcançarem o controle glicêmico, o NICE recomenda a insulina detemir duas vezes ao dia como terapia basal, ou considerar, como alternativa à terapia com insulina basal, uma dose diária de insulina glargina ou insulina detemir se a injeção de insulina basal duas vezes ao dia não for aceitável para a pessoa, ou uma dose diária de insulina glargina se a insulina detemir não for tolerada. Ao escolher um regime alternativo de insulina, levar em consideração as preferências da paciente e o custo de aquisição. (26)

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC/Austrália

O PBAC recomenda o uso da insulina glargina 300 unidades/ mL e de 100 unidades/ mL para o tratamento de adultos e crianças (de seis a 15 anos de idade) com diabetes mellitus, sem restrição de uso e insulina detemir para o tratamento de DM1 e DM2 para pacientes que não respondem ao tratamento com a insulina NPH.(27–29)

A agência australiana rejeitou o pedido de inclusão da insulina degludeca para o tratamento de pacientes com DM 1 ou DM 2, pois a superioridade de segurança sobre a insulina glargina apresentada pelo demandante não foi adequadamente justificada, e a relação custo-eficácia não foi suportada. (30)

Scottish Medicines Consortium - SMC/Escócia

Em 2015 o SMC aprovou o uso restrito da insulina glargina 300 unidades/ ml caneta preenchida (Toujeo®) para o tratamento de DM 1 e DM2 em adultos com 18 anos ou mais. Além disso, o uso em pacientes com DM1 é restrito àqueles

que estejam em risco ou tenham uma frequência inaceitável e / ou gravidade de hipoglicemia noturna na tentativa de obter um melhor controle hipoglicêmico durante o tratamento com NPH.(31)

O SMC aprovou o uso da insulina detemir (Levemir®) para tratamento de diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças acima de um ano de idade, restrito àqueles que não alcançam um bom controle glicêmico com insulinas NPH e glargina. (32) E também aprovou o uso da insulina degludeca (Tresiba®) para o tratamento de DM1 e DM2 em adultos. (33)

10 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento do diabetes mellitus tipo I. A busca foi realizada no dia 17 de maio de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Insulin Dependent Diabetes | Phase 3, 4; e
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Insulin dependent diabetes) Status (Pre-registration) Link to highest status).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

No horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para o tratamento do diabetes mellitus tipo I. Entretanto, é válido apontar que a eficácia do ladaraxin – um antagonista de interleucina 8 – em preservar a função residual das células- β pancreáticas e retardar a progressão da doença está em avaliação em fase 3 de pesquisa clínica.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança das insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) foram baseadas em sete estudos de risco de viés baixo a incerto, avaliados pela ferramenta ROBIS. A insulina glargina demonstrou eficácia e efetividade discretas em relação à insulina NPH, avaliadas neste estudo pela alteração dos níveis de HbA1c, variando entre 0,33 a 0,40%. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as insulinas detemir ou degludeca comparadas a NPH na redução dos níveis de HbA1c. Deve-se ponderar estes resultados, uma vez que a diferença mínima clinicamente relevante para HbA1c estabelecida pela *Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service* (COMPUS) é entre 0,7% e 1%. (34) Na comparação entre insulinas análogas

de ação prolongada não houve um consenso entre os autores sobre qual seria mais eficaz e segura. Destaca-se que as insulinas análogas de ação prolongada apresentam diferenças estruturais, farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre si.

Com relação a segurança, avaliada pelos episódios de hipoglicemia, ainda não consenso entre os estudos. Em geral, as insulinas glargina, detemir e degludeca estão associadas a um risco menor de eventos hipoglicêmicos grave e noturnos, quando comparadas à insulina NPH. No entanto, a avaliação deste desfecho é suscetível a vários vieses (35), devido às diferentes definições de hipoglicemia utilizadas nos estudos e à inclusão de autorrelato de episódios hipoglicêmicos utilizada em alguns estudos.

Atualmente as limitações das estratégias de controle da doença baseadas apenas nos níveis de HbA1c têm sido debatidas, principalmente por não integrar a variabilidade glicêmica. Considera-se que o aumento das flutuações da glicose pode desempenhar um papel consistente na ocorrência de hipoglicemia.(36–40) Contudo, este desfecho não foi avaliado em nenhum dos estudos incluídos, assim como outros desfechos importantes para o diabetes, como a presença de eventos adversos e de complicações micro e macrovasculares.

Evidência clínica sobre a efetividade da insulina glargina com dados brasileiros demonstrou uma redução discreta na Hb1Ac (entre 0,23 e 0,31%) e um pequeno número de pacientes obteve o controle glicêmico (entre 24 e 30%). Com relação a qualidade de vida, não foi identificada correlação entre o tipo de insulioterapia, insulina glargina ou NPH, e a qualidade de vida relacionada a saúde do paciente com DM1. (41,42)

Na análise econômica, considerando o cenário epidemiológico estimado, o gasto previsto com incorporação de insulinas análogas de ação prolongada variou no primeiro ano entre cerca de R\$ 195 mi e cerca de R\$ 990 mi, de acordo com o análogo de insulina. O gasto total ao final de cinco anos variou entre cerca de R\$ 639 mi a cerca de R\$ 8 bi, a depender do análogo de insulina. O impacto orçamentário incremental estimado, em relação à insulina humana NPH, variou entre R\$ 1 bi e R\$ 7,9 bi. (Todavia na análise de 2019 era entre R\$ 759 mi e cerca de R\$ 2,3 bi e o gasto total ao final de cinco anos variava entre cerca de R\$ 6,6 bi e cerca de R\$ 19,9 bi, assim o impacto orçamentário incremental estimado, em relação à insulina humana NPH, variou entre R\$ 5,5 bi e R\$ 18,8 bi).

Já para o cenário de demanda registrada no SUS, de acordo com o análogo de insulina, os valores variaram no primeiro ano, ou seja 2022, entre R\$ 63 mi e R\$ 323 mi. O acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 235 mi e R\$ 3,2 bi, a depender do medicamento. O impacto orçamentário incremental, em relação à insulina humana NPH, foi estimado entre R\$ 407 mi e R\$ 3 bi. Neste aspecto comparado com 2019 os valores variaram no primeiro ano entre R\$ 149 mi e R\$ 450 mi. O acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 1,3 bi e R\$ 3,9 bi, e o impacto orçamentário incremental, em relação à insulina humana NPH, foi estimado entre R\$ 1,1 bi e R\$ 3,7 bi.

Deve-se informar que no modelo proposto, algumas variáveis representaram importantes diferenças financeiras, a dizer a diminuição da prevalência com base na Vigitel de 2020 e a adequação dos valores utilizando os fatores de correção, bem como a diminuição de preços apontados no BPS e SIASG.

Ainda assim há um certo grau de incerteza uma vez que a população poderá ser maior em decorrência da migração de pacientes que atualmente obtêm tais tecnologias por via judicial, mas pode ter diferenças consideráveis dado que no modelo foi feita projeção populacional estatística.

Não menos importante apontar que os valores estimados para o pregão, devem passar por amplo entendimento e discussão no sentido que alguns custos indiretos e outros *out-of-pocket* não são inseridos nas análises, recaindo sobre as famílias.

No horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para o tratamento do diabetes mellitus tipo I. Entretanto, é válido apontar que a eficácia do ladaraxin – um antagonista de interleucina 8 – em preservar a função residual das células- β pancreáticas e retardar a progressão da doença está em avaliação em fase 3 de pesquisa clínica.

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

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Plenário presentes na 111ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de agosto de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à manutenção das insulinas análogas de ação prolongada com condicionante de custo de tratamento.

13 CONSULTA PÚBLICA

ao todo foram recebidas 1530 respostas de finalidade técnico-científico e 448 respostas de experiência ou opinião. Das contribuições técnico-científicas, 486 eram contribuições apenas afirmativas sem opinião complementar e 1043 era desprovidas de teor científico, 98% eram favoráveis para a manutenção de incorporação, sendo 73% pessoas do sexo feminino, 51% com faixa etária entre 25 e 39 anos e 66% se autodeclaravam de cor ou etnia branca.

Sobre as contribuições destacou-se a da sociedade brasileira de diabetes, da empresa SANOFI e da Coalizão Vozes do Advocacy, todos reforçando a importância de se manter a incorporação dos análogos de ação prolongada, com a perspectiva de igualdade do custo de tratamento, não tendo sido acrescentado nenhuma nova evidência além das apresentadas nos relatórios.

As contribuições sobre experiência ou opinião, apresentaram 98% de concordância sobre a manutenção das insulinas. Destas 107 opiniões não continham informações complementares, 77% eram do sexo feminino, 47% entre 25 e 39 anos

e 70% se autodeclaravam brancos. Ao reportar e sintetizar as opiniões, ficaram mais evidentes as falas de melhoria no controle da glicemia e comodidade para uso dos análogos de ação prolongada. Assim as contribuições recebidas na consulta pública sobre o relatório que avalia a proposta de à manutenção das insulinas análogas de ação prolongada com condicionante de custo de tratamento foram em sua maioria favoráveis a recomendação preliminar da Conitec, de incorporação.

14 RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário presentes na 114ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não alteração da recomendação de incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, mantidos os termos da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 27 de março de 2019. Foi assinado o registro de deliberação Nº 780/2022.

15 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 167, DE 5 DE DEZEMBRO DE 2022

Decisão de não alterar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, mantidos os termos da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 27 de março de 2019.

Ref.: 25000.090600/2022-04, 0030629289.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não alterar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, mantidos os termos da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 27 de março de 2019.

Art. 2º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

15. REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION W. GLOBAL REPORT ON DIABETES WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global report on diabetes. 2016.
2. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes 2017-2018. 2018. 3–383 p.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Diabetes. Key facts. [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 24]. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
4. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia do Rio de Janeiro. Complicações Crônicas do Diabetes Mellitus - SBEMRJ [Internet]. [cited 2018 Oct 24]. Available from: <https://www.sbemrj.org.br/complicacoes-cronicas-do-diabetes-mellitus/>
5. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes Atlas. Eighth edi. 2017. 150 p.
6. Cobas RA, Ferraz MB, Matheus AS de M, Tannus LRM, Negrato CA, Antonio de Araujo L, et al. The cost of type 1 diabetes: a nationwide multicentre study in Brazil. Bull World Health Organ. 2013 Jun 1;91(6):434–40.
7. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Isbn 2016 p. 88.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus. Vol. 36, Cadernos de Atenção Básica. 2013. 160 p.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de G e I de T em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabete Melito Tipo 1. Brasília; 2018. p. 36.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus. Vol. 36, Cadernos de Atenção Básica. 2013. 160 p.
11. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES S. Posicionamento Oficial SBD n o 02/2018 CONDUTA TERAPÊUTICA NO DIABETES TIPO 2: ALGORITMO SBD 2018. 2018.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Consulta de registro de medicamentos - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=5536>
13. Micromedex® Healthcare Series. Drug Class - Insulin, Long Acting [Internet]. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian?partner=true>
14. Liu W, Yang X, Huang J. Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials. International Journal of Endocrinology. 2018;2018:1–10.

15. Almeida PHRF, Silva TBC, de Assis Acurcio F, Guerra Júnior AA, Araújo VE, Diniz LM, et al. Quality of Life of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using Insulin Analog Glargine Compared with NPH Insulin: A Systematic Review and Policy Implications. *Patient*. 2018;11(4):377–89.
16. Dawoud D, O’Mahony R, Wonderling D, Cobb J, Higgins B, Amiel SA. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2018 Feb;21(2):176–84.
17. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetologica*. 2018;55(5):429–41.
18. Silva TBC, Almeida PHRF, Araújo VE, Acurcio F de A, Guerra Júnior AA, Godman B, et al. Effectiveness and safety of insulin glargine versus detemir analysis in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2018;9(8):241–54.
19. Marra LP, Araújo VE, Silva TBC, Diniz LM, Guerra Junior AA, Acurcio FA, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Therapy*. 2016;7(2).
20. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349(oct):1–13.
21. Whiting P, Savovi J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016;69:225–34.
22. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017 Jun 1;128:40–50.
23. Viana L V, Leitão CB, Kramer CK, Zucatti ATN, Jezini DL, Felício J, et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013 Sep;3(9):e003336.
24. CADTH Canadian Drug Expert, Committee Recommendation. *INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA — NOVO NORDISK CANADA INC.)*. 2017.
25. Optimal Therapy Recommendations, for the Prescribing and Use of Insulin Analogues. *Insulin Analogue Therapy for Diabetes Management*. 2009.
26. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. *Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE*. 2015;

27. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). PBAC Meeting. Public Summary Document. Insulin detemir, cartridge 3mL, prefilled device 3 mL, prefilled syringe 3 mL, 100 U/mL, Levemir®. 2007.
28. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Public Summary Document. INSULIN GLARGINE, injection, 300 units per mL, Toujeo®, Sanofi Aventis Australia Pty Ltd. 2015.
29. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Public Summary Document for Insulin glargine, injection, 100 units per mL, 10 mL vials and 3 mL x 5 cartridges, Lantus®. 2006.
30. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). PBAC Meeting. Public Summary Document. Insulin degludec, injection solution, 100 IU/mL and 200 IU/mL, TresibaFlextouch® and TresibaPenfill®. 2013.
31. Scottish Medicines Consortium (SMC). Insulin glargine 300 units/mL solution for injection in a pre-filled pen (Toujeo®). SMC No. (1078/15). 2015.
32. (SMC). SMC. Insulin detemir 100units/mL, solution for injection in cartridge (Penfill), prefilled pen (FlexPen) and pre-filled pen (InnoLet) (Levemir®) Novo Nordisk Limited. SMC N° (1126/16). 2016.
33. SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Insulin degludec (Tresiba®) 100units/mL solution for injection in pre-filled pen or cartridge and 200units/mL solution for injection in pre-filled pen SMC No. (856/13) Novo Nordisk Ltd. 2016.
34. CADTH. CAFDATIH-. Recommendations for the Prescribing and Use of Insulin Analogues. Optim Ther Report–COMPUS. 2009.
35. Ratner RE. Hypoglycemia: New Definitions and Regulatory Implications. Diabetes Technology & Therapeutics. 2018 Jun;20(S2):S2-50-S2-53.
36. Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, Lim LL, Ratnasingam J, Tan ATB, et al. Beyond HbA1c: Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes Technology & Therapeutics. 2018;20(5):353–62.
37. Cobelli C, Facchinetti A. Yet Another Glucose Variability Index: Time for a Paradigm Change? Diabetes Technology & Therapeutics. 2018 Jan;20(1):1–3.
38. Luo J, Qu Y, Zhang Q, Chang AM, Jacober SJ. Relationship of Glucose Variability With Glycated Hemoglobin and Daily Mean Glucose: A Post Hoc Analysis of Data From 5 Phase 3 Studies. Journal of Diabetes Science and Technology. 2018;12(2):325–32.
39. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. Diabetes Care. 2017 Jul 1;40(7):832–8.
40. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. Diabetes Technology & Therapeutics. 2018;20(S2):S2-5-S2-15.

41. Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida; Thales Brendon Castano; Francisco de Assis Acúrcio; Augusto Afonso Guerra Júnior; Vânia Eloisa de Araújo; Leonardo Maurício Diniz; Brian Godman; Marion Bennie; Alessandra Maciel Almeida; Juliana Álvares. Sociodemographic characteristics of type 1 diabetes' patients using insulin glargine in a state in brazil: are there barriers in access? In: Quality of life and cost-utility analysis of patients with Type I Diabetes Mellitus, users of the analog Glargine. Conference: European Drug Utilisation Research Group (EuroDURG) Conference 2017At: Scotland - Glasgow; 2017.
42. Paulo H. R. F. Almeida; Thales B. C. Silva; Livia L. P. de Lemos; Francisco A. Acurcio; Augusto A. Guerra Jr.; VâniaE. de Araújo; Leonardo M. Diniz; Brian Godman; Marion Bennie; Alessandra M. Almeida; Juliana Álvares. IS INSULIN THERAPY IMPORTANT FOR THE QUALITY OF LIFE OF DIABETICS? In: Quality of life and cost-utility analysis of patients with Type I Diabetes Mellitus, users of the analog Glargine. Conference: Health Technology Assessment international - HTAi 2018At: Canada - Vancouver; 2018.
43. Hemmingsen B, Metzendorf MI, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 4;3(3):CD013498. doi: 10.1002/14651858.CD013498.pub2. PMID: 33662147; PMCID: PMC8094220.

APÊNDICE I

Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	<p>Search (((((((((((((((((((((((("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR "Diabetes Mellitus, Brittle") OR "Brittle Diabetes Mellitus") OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Insulin Dependent") OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus") OR "Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset") OR "Diabetes Mellitus, Juvenile Onset") OR "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus") OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone") OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Prone") OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus") OR "Juvenile-Onset Diabetes") OR "Diabetes, Juvenile-Onset") OR "Juvenile Onset Diabetes") OR "Diabetes Mellitus, Type I") OR "Diabetes Mellitus, Sudden-Onset") OR "Long-Acting Insulin") OR "Long Acting Insulin") OR "Insulin, Semilente") OR "Semilente Insulin") OR (((((((((((("Insulin Glargine"[Mesh]) OR "Glargine, Insulin") OR "A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin") OR "A21 Gly B31 Arg B32 Arg insulin") OR "Insulin, Glycyl(A21)-Arginyl(B31, B32)") OR "Glargine") OR "Insulin, Gly(A21)-Arg(B31, B32)") OR "Lantus") OR "Lantus Solostar") OR "Solostar, Lantus") OR "Basaglar") OR "HOE 901") OR "901, HOE") OR "HOE-901") OR "HOE901") OR (((((((((((("Insulin Detemir"[Mesh]) OR "Detemir, Insulin") OR "Basal Insulin Detemir") OR "Detemir, Basal Insulin") OR "Insulin Detemir, Basal") OR "NN304") OR "NN-304") OR "NN 304") OR "B29-tetradecanoyl-Lys-B30-des-Ala-insulin") OR "B29 tetradecanoyl Lys B30 des Ala insulin") OR "Insulin, Tetradecanoyl-Lys(B29)-des-Ala(B30)") OR "12C-Lys(B29)-DB30") OR "Des-(B30)-insulin, Lys(B29)-tetradecanoyl") OR "Insulin, Tetradecanoyllysyl(B29)-desalanyl(B30)") OR "Levemir") OR ("insulin degludec"[Supplementary Concept]) OR "insulin degludec"[All Fields])) AND (((((((((((("insulin, isophane"[MeSH Terms]) OR "Isophane Insulin") OR "NPH Insulin") OR "NPH") OR "Protamine Hagedorn Insulin") OR "Neutral Protamine Hagedorn Insulin") OR "Hagedorn Insulin, Protamine") OR "Isophane Insulin, Regular") OR "Regular Isophane Insulin") OR "Insulin, NPH") OR "Insulin, Protamine Zinc") OR "Protamine Zinc Insulin") OR "Zinc Insulin, Protamine")))) Sort by: PublicationDate Filters: Systematic Reviews</p>	44
EMBASE	<p>('insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'brittle diabetes' OR 'brittle diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 1' OR 'diabetes mellitus type i' OR 'diabetes mellitus, brittle' OR 'diabetes mellitus, insulin dependent' OR 'diabetes mellitus, insulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, juvenile onset' OR 'diabetes mellitus, type 1' OR 'diabetes mellitus, type i' OR 'diabetes type 1' OR 'diabetes type i' OR 'diabetes, juvenile' OR 'dm 1' OR 'early onset diabetes mellitus' OR 'iddm' OR 'insulin dependent diabetes' OR 'insulin dependent diabetes mellitus' OR 'juvenile diabetes' OR 'juvenile diabetes mellitus' OR 'juvenile onset diabetes' OR 'juvenile onset diabetes mellitus' OR 'ketoacidotic diabetes' OR 'labile diabetes mellitus' OR 'mckusick 22210' OR 'type 1 diabetes' OR 'type 1 diabetes mellitus' OR 'type i diabetes' OR 'type i diabetes mellitus') AND ('insulin glargine'/exp OR 'abasaglar' OR 'abasaria' OR 'basaglar' OR 'glargine insulin' OR 'hoe 901' OR 'hoe901' OR 'insulin [a21 glycine b31 arginine b32 arginine]' OR 'insulin glargine' OR 'insulin glargine recombinant' OR 'lantus' OR 'lantus solostar' OR 'lusduna' OR 'ly 2963016' OR 'ly2963016' OR 'optisulin' OR 'optisulin depot' OR 'optisulin long' OR 'semglee' OR 'toujeo' OR 'toujeo solostar' OR 'insulin detemir'/exp OR 'insulin [b29 (6 n tetradecanoyllysine) b30 dethreonine]' OR 'insulin [b29 (n epsilon myristoyllysine) b30 dethreonine]' OR 'insulin detemir' OR 'insulin detemir (rdna origin)' OR 'insulin detemir recombinant' OR 'levemir' OR 'levemir flexpen' OR 'levemir flextouch' OR 'levemir innolet' OR 'levemir penfill' OR 'nn 304' OR 'nn304' OR 'insulin degludec'/exp OR 'insulin [b29 [6 n [2 n (15 carboxypentadecanoyl) gamma glutamyl] lysine] b30 dethreonine]' OR 'insulin degludec' OR 'nn 1250' OR 'nn1250' OR 'tresiba') AND ('isophane insulin'/exp OR 'actraphane' OR 'actraphane hm' OR 'berlinsulin h 10 90' OR 'berlinsulin h 20 80' OR 'berlinsulin h 30 70' OR 'berlinsulin h 40 60' OR 'humulin i' OR 'humulin n' OR 'insulatard' OR 'insulatard nph' OR 'insulatard nph human' OR 'insulin (human, isophane)' OR 'insulin (human, isophane/regular)' OR 'insulin actraphan hm' OR 'insulin actraphane hm' OR 'insulin actraphane hm 10 90' OR 'insulin actraphane hm 20 80' OR 'insulin actraphane hm 30 70' OR 'insulin actraphane hm 40 60' OR 'insulin actraphane hm 50 50' OR 'insulin insulatard nph nordisk' OR 'insulin mixtard 10 hm' OR 'insulin mixtard 15 85 human' OR 'insulin mixtard 20 hm' OR 'insulin mixtard 30 70 human' OR 'insulin mixtard 30 hm' OR 'insulin mixtard 40 hm' OR 'insulin mixtard 50 50 hm' OR 'insulin mixtard 50 50 human' OR 'insulin mixtard 50 hm' OR 'insulin novo nordisk mixtard hm 15 85' OR 'insulin novo nordisk mixtard hm 30 70' OR 'insulin novo nordisk mixtard hm 50 50' OR 'insulin novo nordisk monotard hm' OR 'insulin plus protamine sulfata' OR 'insulin plus protamine sulphate' OR 'insulin susp isophane beef' OR 'insulin susp isophane beef plus pork' OR 'insulin susp isophane purified beef' OR 'insulin susp isophane purified pork' OR 'insulin susp isophane recombinant human' OR 'insulin susp isophane semisynthetic purified human' OR 'insulin susp protamine zinc beef pork' OR 'insulin susp protamine zinc beef/pork' OR 'insulin susp protamine zinc purified beef' OR 'insulin susp protamine zinc purified pork' OR 'insulin zinc protamine' OR 'insulin, isophane' OR 'insulin, nph' OR 'insulin, protamine zinc' OR 'insulina mixt hm 30 70' OR 'isofane insulin' OR</p>	58

	'isophan insulin' OR 'isophane insulin' OR 'isophane insulin suspension' OR 'isophane insulin, human' OR 'isophane zinc insulin' OR 'isophane insulin' OR 'mixtard' OR 'mixtard 10 penfill' OR 'mixtard 15 85' OR 'mixtard 20 80' OR 'mixtard 20 penfill' OR 'mixtard 30 70' OR 'mixtard 30 hm' OR 'mixtard 30 human' OR 'mixtard 30 penfill' OR 'mixtard 40 penfill' OR 'mixtard 50 50' OR 'mixtard 50 penfill' OR 'mixtard human' OR 'mixtard innolet' OR 'neutral protamine hagedorn insulin' OR 'novolin 70/30' OR 'novolin ge 30/70' OR 'novolin ge lente' OR 'novolin n' OR 'novolin nph' OR 'nph' OR 'nph iletin' OR 'nph iletin i (beef-pork)' OR 'nph iletin ii' OR 'nph iletin ii (pork)' OR 'nph insulin' OR 'nph purified pork isophane insulin' OR 'nph umuline' OR 'orgasuline 30/70' OR 'orgasuline nph' OR 'protamine insulin' OR 'protamine zinc and iletin ii' OR 'protamine zinc and iletin ii (pork)' OR 'protamine zinc insulin' OR 'protamine zinc insulin injection' OR 'protaphan' OR 'protaphane' OR 'protophane' OR 'protophane hm' OR 'prozinc' OR 'zinc protamine insulin') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled') AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')	
The Cochrane Library	<p>ID Search</p> <p>#1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees</p> <p>#2 "Diabetes Mellitus, Brittle" or "Brittle Diabetes Mellitus" or "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent" or "Diabetes Mellitus, Insulin Dependent" or "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" or "Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset" or "Diabetes Mellitus, Juvenile Onset" or "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus" or "Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone" or "Diabetes Mellitus, Ketosis Prone" or "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus" or "Juvenile-Onset Diabetes" or "Diabetes, Juvenile-Onset" or "Juvenile Onset Diabetes" or "Diabetes Mellitus, Type I" or "Diabetes Mellitus, Sudden-Onset" or "Diabetes Mellitus, Sudden Onset" or "Mellitus, Sudden-Onset Diabetes" or "Sudden-Onset Diabetes Mellitus" or "Type 1 Diabetes Mellitus" or "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1" or "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1" or "Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1" or "Type 1 Diabetes" or "Diabetes, Type 1" or "Diabetes, Autoimmune" or "Autoimmune Diabetes" (Word variations have been searched)</p> <p>#3 #1 or #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Insulin, Long-Acting] explode all trees</p> <p>#5 "Insulin, Long Acting" or "Long-Acting Insulin" or "Long Acting Insulin" or "Insulin, Semilente" or "Semilente Insulin" (Word variations have been searched)</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Insulin Glargine] explode all trees</p> <p>#7 "Glargine, Insulin" or "A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin" or "A21 Gly B31 Arg B32 Arg insulin" or "Insulin, Glycyl(A21)-Arginyl(B31,B32)" or "Glargine" or "Insulin, Gly(A21)-Arg(B31,B32)" (Word variations have been searched)</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Insulin Detemir] explode all trees</p> <p>#9 "Detemir, Insulin" or "Basal Insulin Detemir" or "Detemir, Basal Insulin" or "Insulin Detemir, Basal" or "B29-tetradecanoyl-Lys-B30-des-Ala-insulin" or "B29 tetradecanoyl Lys B30 des Ala insulin" or "Insulin, Tetradecanoyl-Lys(B29)-des-Ala(B30)" or "Des-(B30)-insulin, Lys(B29)-tetradecanoyl" or "Insulin, Tetradecanoyllysyl(B29)-desalanyl(B30)" (Word variations have been searched)</p> <p>#10 degludec (Word variations have been searched)</p> <p>#11 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Insulin, Isophane] explode all trees</p> <p>#13 "Isophane Insulin, Human" or "Human Isophane Insulin" or "Insulin, Human Isophane" or "NPH Insulin, Human" or "Human NPH Insulin" or "Insulin, Human NPH" or "Insulin, NPH, Human" or "Insulin, Isophane" or "Isophane Insulin" or "Neutral Protamine Hagedorn Insulin" or "Protamine Hagedorn Insulin" or "Hagedorn Insulin, Protamine" or "Isophane Insulin, Regular" or "Regular Isophane Insulin" or "Insulin, NPH" or "NPH Insulin" or "Insulin, Protamine Zinc" or "Protamine Zinc Insulin" or "Zinc Insulin, Protamine" (Word variations have been searched)</p> <p>#14 #12 or #13</p> <p>#15 #3 and #11 and #14</p>	19
LILACS (BVS)	(tw:(diabetes mellitus, type 1)) AND (tw:(glargine OR detemir OR degludec)) AND (tw:(("insulin nph")) AND (instance:"regional") AND (db:(("LILACS")))	9
CRD	(type 1 diabetes) AND (glargine OR detemir OR degludec) AND (NPH)	21
Tripdatabase	("Diabetes Mellitus, Type 1")("Long-Acting Insulin" OR "Insulin Glargine" OR "detemir" OR "degludec" OR "Basaglar")("Isophane Insulin, Human" or "Human Isophane Insulin" or "NPH Insulin, Human" or "Human NPH Insulin" or "Insulin, Human NPH" or "Insulin, NPH, Human" or "Insulin, Isophane" or "Isophane Insulin" or "Neutral Protamine Hagedorn Insulin")	12

APÊNDICE II

Tabela 16. Características dos estudos incluídos.

Autor (data)	Liu et al. (2018)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	5 ECR
Período da busca	Até 15 de julho de 2017
População	Adultos com diagnóstico de DM1 e estudos que compararam os efeitos da administração de Deg uma vez ao dia com os do tratamento com Gla, com duração superior a 12 semanas.
Crítérios de exclusão	(1) Deg junto com ADO, (2) Deg injetado três vezes por semana, (3) relatos curtos, cartas aos editores, resumos ou anais de reuniões científicas.
Total de participantes	2.342
Intervenção e comparadores	Deg vs Gla
Duração da intervenção	12 semanas à 2 anos
Desfechos	1- Eficácia: alteração nos níveis de HbA1c e glicemia em jejum desde o início até o final do estudo e a proporção de pacientes que atingiram níveis de HbA1c <7%. 2- Segurança: eventos adversos, hipoglicemia e peso corporal. Mesmos critérios de hipoglicemia utilizados para todos os estudos incluídos: evento sintomático ou assintomático com glicose plasmática <3,1 mmol / L (56 mg / dL).
Local dos estudos incluídos	NR
Qualidade dos estudos incluídos	Avaliada usando a escala de Jadad: todos os estudos incluídos foram de alta qualidade. Viés de publicação identificado com base nos gráficos de funil assimétricos.
Limitações	A maioria dos estudos incluídos teve auto-relato de episódios hipoglicêmicos; A definição de hipoglicemia utilizada é diferente da Agência Europeia de Medicamentos e da Associação Americana de Diabetes. Existência de viés de publicação.
Financiamento/ apoio	National Clinical Key Specialty Construction Project of China (no. (2013)544) and Clinical Research Center Project of the Department of Science and Technology of Guizhou Province (no. (2017)5405).
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Almeida et al. (2018)
Delineamento	RS
N estudos incluídos/ delineamento	4 coortes e 4 ECR
Período da busca	Até janeiro de 2017
População	Pacientes com DM1
Crítérios de exclusão	Estudos que não relatasse QV como desfecho primário, estudos com hipoglicemiantes orais concomitantes à insulina em pacientes com DM1, bem como estudos com uma amostra de 30 indivíduos ou menos ou que tiveram seguimento tempo de inferior a 4 semanas
Total de participantes	2.652
Intervenção e comparadores	Gla vs NPH
Duração da intervenção	7 à 24 meses
Desfechos	Níveis de HbA1c, episódios de hipoglicemia e qualidade de vida.
Local dos estudos incluídos	Finlândia, Inglaterra, Itália, USA, Italy, 12 países europeus.
Qualidade dos estudos incluídos	Escala Newcastle–Ottawa para estudos observacionais: qualidade moderado; Ferramenta da Cochrane de risco de viés para os ECR: baixa qualidade metodológica em geral.
Limitações	Diversidade entre os instrumentos utilizados para avaliar a QV e vieses dos estudos incluídos.
Financiamento/ apoio	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ)
Conflito de interesses	Não

Autor (data)	Dawoud et al. (2018)
Delineamento	RS e metanálise em rede
N estudos incluídos/ delineamento	29 ECR
Período da busca	Até agosto de 2014
População	Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de DM1.
Critérios de exclusão	Estudos com pré-misturas de insulinas, com seguimento inferior à 4 semanas, estudos com crianças e grávidas, com DM1 e DM2 agrupado, estudos cross-over,
Total de participantes	11.083
Intervenção e comparadores	Gla, Det, Deg e NPH
Duração da intervenção	4 à 52 semanas
Desfechos	Controle glicêmico (medido pela alteração na HbA1c [%] em relação ao valor basal) e hipoglicemia severa (medido pela taxa de eventos medidos no número de eventos por pessoa-ano de seguimento)
Local dos estudos incluídos	NR
Qualidade dos estudos incluídos	Ferramenta da Cochrane de risco de viés: risco moderado ou alto de viés.
Limitações	Pequeno número de estudos por comparação, levando a uma rede esparsa e com baixo poder estatístico para detectar diferenças entre os tratamentos incluídos. Estudos abertos. Alta heterogeneidade.
Financiamento/ apoio	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Zhang et al. (2018)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	4 ECR
Período da busca	Até julho de 2017
População	Pacientes com DM1 ou DM2, ECR com comparações diretas de insulina degludeca com insulina glargina.
Critérios de exclusão	Estudos com período de acompanhamento inferior a 16 semanas.
Total de participantes	1.801
Intervenção e comparadores	Deg vs Gla
Duração da intervenção	16 à 104 semanas
Desfechos	-Segurança: Hipoglicemia confirmada, episódios hipoglicêmicos totais, noturnos e graves, eventos adversos, eventos adversos, mortalidade total e os principais eventos cardiovasculares adversos. -Eficácia: alteração de HbA1c e glicose plasmática em jejum.
Local dos estudos incluídos	NR
Qualidade dos estudos incluídos	Ferramenta da Cochrane de risco de viés.
Limitações	A maioria dos estudos era aberto e financiado pelos fabricantes. Os critérios usados para a definição de hipoglicemia não foram totalmente consistentes entre os estudos. Houve considerável heterogeneidade nas análises para vários desfechos, que não pôde ser totalmente explicado pelas análises de subgrupos realizadas.
Financiamento/ apoio	National Foundation of China (No. 81600312) Natural Science
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Silva et al. (2018)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	8 coortes
Período da busca	Até agosto de 2017
População	Pacientes com DM1, que utilizavam glargina ou detemir, em estudos de coorte e registros de bases de dados para os desfechos de efetividade e segurança.

Critérios de exclusão	Estudos que avaliaram comparação de dose, métodos de intervenção; pacientes gestantes, protocolos clínicos, revisões, relato de casos, estudo em animais, estudo in vitro, estudos farmacodinâmico e/ou farmacocinético, estudos que avaliaram DM2, estudos que avaliaram terapias orais concomitantes à terapia com insulinas para DM1, estudos que avaliaram uma amostra igual ou inferior a 30 participantes ou tiveram tempo de seguimento inferior a quatro semanas.
Total de participantes	9.375
Intervenção e comparadores	Gla vs Det
Duração da intervenção	3,5 à 54 meses
Desfechos	Níveis de HbA1c, glicemia capilar ou plasmática em jejum, ocorrência de episódios de hipoglicemia grave e noturna.
Local dos estudos incluídos	Turquia, Finlândia, EUA, Japão, Bélgica, Republica Tcheca, Dinamarca, Reino Unido, Irlanda, Suécia, Áustria, Alemanha, Israel, Holanda.
Qualidade dos estudos incluídos	Escala Newcastle-Ottawa: qualidade alta. Gráfico de funil assimétrico: ausência de viés de publicação.
Limitações	Viés de seleção presente nos estudos incluídos Diferenças no número de participantes entre os grupos e o monitoramento período entre os estudos.
Financiamento/ apoio	Não
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Marra et al. (2016)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	10 coortes e 1 registro
Período da busca	Até junho de 2015
População	Pacientes com DM1, que utilizavam glargina ou NPH, em estudos de coorte e registros de bases de dados para os desfechos de efetividade e segurança.
Critérios de exclusão	Estudos que avaliaram comparação de dose, métodos de intervenção; pacientes gestantes, protocolos clínicos, revisões, relato de casos, estudo em animais, estudo in vitro, estudos farmacodinâmico e/ou farmacocinético, estudos que avaliaram DM2, estudos que avaliaram terapias orais concomitantes à terapia com insulinas para DM1, estudos que avaliaram uma amostra igual ou inferior a 30 participantes ou tiveram tempo de seguimento inferior a quatro semanas.
Total de participantes	11.426
Intervenção e comparadores	Gla vs NPH
Duração da intervenção	6 à 54 meses
Desfechos	Níveis de HbA1c, Glicemia Capilar ou Plasmática em jejum, episódios de hipoglicemia grave, Índice de Massa Corporal (IMC), ganho de peso e o surgimento de reações adversas.
Local dos estudos incluídos	EUA, Japão, Alemanha, Finlândia, Noruega e Suécia.
Qualidade dos estudos incluídos	Escala Newcastle-Ottawa: qualidade moderada. Gráfico de funil assimétrico: ausência de viés de publicação.
Limitações	Viés de seleção intrínseco aos estudos observacionais e a fatores de confusão não controlados. Alguns estudos não apresentaram informações completas e precisas, e alta heterogeneidade.
Financiamento/ apoio	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ)
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Tricco et al. (2014)
Delineamento	RS e metanálise em rede
N estudos incluídos/ delineamento	27 ECR, 1 coorte, 10 estudos de custo-efetividade e 1 resumo de conferência.
Período da busca	Até janeiro de 2013
População	Adultos com DM1, que utilizavam análogos de insulina de ação prolongada (glargina ou detemir) comparados entre si ou com insulina NPH.
Critérios de exclusão	Estudos com insulina pré-misturada.

Total de participantes	7.496
Intervenção e comparadores	Gla, Det, e NPH
Duração da intervenção	4 à 104 semanas
Desfechos	Níveis de HbA1c, hipoglicemia grave, hiperglicemia grave, ganho de peso, qualidade de vida, complicações, complicações macrovasculares, mortalidade por todas as causas, incidência de câncer e custo-efetividade.
Local dos estudos incluídos	Áustria, Finlândia, Alemanha, Itália, Noruega, Polônia, Suíça, Bélgica, França, Holanda, Suécia, Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia, Suíça, França, Bélgica, Luxemburgo, Noruega, Argentina, Austrália, Áustria, Brasil, Canadá, Croácia Dinamarca, Finlândia, França, Irlanda, Israel, Noruega, Polônia, Rússia, África do Sul, Espanha, Reino Unido e EUA.
Qualidade dos estudos incluídos	Ferramenta da Cochrane de risco de viés (para os ECRs), Escala Newcastle-Ottawa (para as coortes), ferramenta de Drummond (para os estudos de custo-efetividade). A maioria teve o risco de viés incertos
Limitações	Foi excluído um ECR escrito em japonês. Alguns desfechos, como retinopatia e qualidade de vida, foram extraídos de um único estudo.
Financiamento/ apoio	Canadian Institutes for Health Research/Drug Safety and Effectiveness Network (CIHR/DSEN).
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Bianca Hemmingsen 2021
Delineamento	RS
N estudos incluídos/ delineamento	26 ECR, 1 coorte, 10 estudos de custo-efetividade e 1 resumo de conferência.
Período da busca	Até agosto de 2020
População	Adultos com DM1, que utilizavam análogos de insulina de ação prolongada (glargina ou detemir) comparados entre si ou com insulina NPH.
Critérios de exclusão	Estudos com insulina pré-misturada.
Total de participantes	87847
Intervenção e comparadores	Gla, Det, e NPH
Duração da intervenção	variou de 24 semanas a 104 semanas.
Desfechos	Níveis de HbA1c, hipoglicemia grave, hiperglicemia grave, complicações, complicações macrovasculares, mortalidade por todas as causas,
Qualidade dos estudos incluídos	Ferramenta da Cochrane de risco de viés (para os ECRs),
Financiamento/ apoio	The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust
Conflito de interesses	Não

