

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

Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



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

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

Brasília – DF
2018



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

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

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de tratamento para o DM 1, conforme o PCDT de Diabetes tipo 1.....	15
Figura 2. Perfis de ação das diferentes insulinas e insulinas análogas.....	16
Figura 3. Alterações na molécula de insulina humana para a produção de insulinas análogas.....	17
Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências.....	26
Figura 5. Classificação do risco de viés dos estudos incluídos.....	27
Figura 6. Diagrama das comparações realizadas.....	28
Figura 7. Resultados das meta-análises diretas e em rede para as alterações de HbA1c (%). (15)	29
Figura 8. Metanálise Hemoglobina Glicada - subgrupo idade. (18)	29
Figura 9. Hazard rate e rate ratios para hipoglicemia grave. (15).....	30
Figura 10. Metanálise Episódios de Hipoglicemia Grave. (18)	30
Figura 11. Fluxograma dos pacientes cadastrados, incluídos e excluídos nas coortes 1 e 2.....	35
Figura 12. Pacientes beneficiados vs não beneficiados com a insulina glargina, após seis e 18 meses.....	36
Figura 11. Modelo de potencial difusão mensal insulinas análogas de ação prolongada no SUS	42
Figura 12. Modelo de potencial difusão mensal de insulinas análogas de ação prolongada em estados que já fornecem o medicamento	47
Figura 13. Modelo de potencial difusão mensal de insulinas análogas de ação prolongada em estados que não fornecem o medicamento	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Propriedades farmacocinéticas das insulinas e análogos.....	16
Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em base de dados.	61
Quadro 3. Estudos excluídos após leitura do artigo completo.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo insulinas análogas de ação prolongada.	24
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	25
Tabela 3. Características sociodemográficas de pacientes com DM1, MinasGerais, Brasil, 2017.	37
Tabela 4. Análise de regressão múltipla de fatores associados à Qualidade de vida.....	37
Tabela 5. Protocolo Clínico para dispensação de análogos de insulina.	39
Tabela 7. Preços, por UI, de insulina humana NPH e insulinas análogas de ação prolongada.....	41
Tabela 8. Definição da população brasileira com diabetes mellitus tipo 1, cenário epidemiológico estimado.....	42
Tabela 9. Estimativa de população atendida pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH.	43
Tabela 10. População estimada para atendimento pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH, 2019 a 2023.	43
Tabela 11. Pacientes atendidos para dispensação de insulina humana NPH no programa ATFP, 2014 a 2017	44
Tabela 12. População estimada para atendimento pelo programa ATFP na dispensação de insulina humana NPH, 2019 a 2023.....	44
Tabela 13. Estimativa de população em uso de insulina, por tipo de diabetes mellitus, 2019 a 2023	44



Tabela 14. Estimativa populacional para demanda por insulina humana NPH, a partir de dados do SUS, 2019 a 2023	44
Tabela 15. População estimada em uso de análogos de insulina em estados que já fornecem esses medicamentos.....	46
Tabela 16. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário epidemiológico estimado.	48
Tabela 17. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário de demanda registrada no SUS.	48
Tabela 18. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário modelo Paraná	49
Tabela 19. Características dos estudos incluídos.	63



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	5
2.	APRESENTAÇÃO.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	12
4.2	Tratamento recomendado	13
5.	A TECNOLOGIA	17
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	25
6.1	Busca por Evidências	25
6.2	Evidência Clínica.....	28
6.3	Análise de impacto orçamentário.....	41
6.4	Avaliação por outras agências de ATS	50
6.5	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	51
6.6	Implementação	52
6.7	Considerações gerais.....	52
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	54
8.	REFERÊNCIAS.....	55
	ANEXO I	61
	ANEXO II	63
	ANEXO III	70



1. CONTEXTO

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

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

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

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

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

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



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

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

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



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das informações obtidas pela Secretaria-Executiva da CONITEC para atendimento da demanda feita pela Secretária Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG), para analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

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

Indicação: Diabetes mellitus tipo 1

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

Introdução: 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. 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), as insulinas biossimilares da glargina Lantus®, além de pré-misturas que contêm associações entre estas diversas opções.

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

Evidências científicas: 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%. Quanto aos episódios de hipoglicemia grave Dawoud et al. (2018) e Tricco et al. (2014) demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa 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, $p < 0,00001$. Apenas dois estudos avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde, os quais apontaram que não há diferenças significantes entre as insulinas glargina e NPH, exceto para o domínio satisfação dos pacientes, cujo resultado favorece o uso da insulina glargina. No estudo de Tricco et al. (2014), após um seguimento de 24 semanas, não foram relatadas mortes por todas as causas em ambos os braços. 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 (ICr: 0,20; 0,31), comparada a



insulina NPH (utilizada uma ou duas vezes por dia). 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). 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). 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 a insulina glargina e detemir 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. Tricco et al. (2014) demonstraram que a insulina detemir administrada quatro vezes ao dia levou a 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), os quais demonstraram que 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. 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. Insulina glargina vs degludeca: foram incluídas três RS nesta comparação, na qual todas demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre as insulinas na redução dos níveis de HbA1c. Zhang et al. (2018) e Dawoud et al. (2018) não apresentaram diferenças significativas ou clinicamente relevantes na taxa de hipoglicemia grave entre as insulinas glargina e degludeca. 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. 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. Insulina detemir vs degludeca: apenas Dawoud et al. (2018) avaliaram a eficácia e segurança da insulina detemir comparada à insulina degludeca, demonstrando que não há nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as insulinas em relação à redução dos níveis de HbA1c e nas taxas de episódios de hipoglicemia grave.

Avaliação de impacto orçamentário: Foi considerada a dose diária definida estabelecida pela OMS para todas as tecnologias (40 UI). A difusão das tecnologias foi estimada por mês, por meio de função logarítmica, com difusão de 50% ao final do horizonte temporal de cinco anos. Os preços foram obtidos no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Foram feitos dois cenários populacionais, sendo um a partir de dados epidemiológicos e outro com dados de dispensação pelo SUS e pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular”. No primeiro cenário, o impacto orçamentário incremental em relação à insulina humana NPH varia entre R\$ 5,5 bi (glargina Basaglar®) e R\$ 18,8 bi (degludeca). No



segundo, a variação é entre R\$ 1,1 bi (glargina Basaglar) e R\$ 3,7 bi (degludeca). Após sugestão do plenário da CONITEC, foi calculado cenário baseado em dados de um estado que atualmente forneça insulinas análogas de ação prolongada. Foram utilizados dados do estado do Paraná, extrapolados para os demais estados por meio da taxa de uso desses medicamentos na população e na difusão diferenciada das tecnologias em estados que atualmente fornecem ou não fornecem tais tecnologias. Neste cenário, o impacto orçamentário estimado para o horizonte temporal de cinco anos foi de, aproximadamente, R\$ 863 mi para glargina com aplicador e R\$ 2,0 bi para detemir com aplicador.

Experiência internacional: As agências CADTH, NICE, PBAC e SMC recomendam as insulina glargina ou insulina detemir para pacientes que não obtiveram o controle glicêmico e que apresentam hipoglicemia significativa com o tratamento com NPH. 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: As pesquisas apontaram não haver insulinas de ação prolongada novas ou emergentes para DM1 no horizonte tecnológico considerado nesta análise. Entretanto, em busca complementar foram identificadas quatro insulinas biossimilares à glargina que não possuem registro no Brasil. Não foram identificadas insulinas biossimilares à detemir ou à degludeca em fases 3 ou 4 de pesquisa clínica ou registradas no FDA ou EMA.

Considerações: As insulinas análogas de ação prolongada demonstram benefício clínico modesto, o seu efeito é 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. Esta foi uma limitação presente em todos os estudos incluídos e, por isso, os resultados apresentados neste relatório devem ser tratados com cautela. Além disso, desfechos importantes no 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. A análise de impacto orçamentário demonstra que o montante de recursos envolvido numa potencial incorporação prejudicaria a sustentabilidade do SUS.



Recomendação preliminar da CONITEC: Pelo exposto, a CONITEC, em sua 73ª reunião ordinária, no dia 6 de dezembro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS de insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) para diabetes mellitus tipo 1. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

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 ≥ 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 insulino terapia 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 insulino terapia, 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 sedas 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.(8,9)

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.

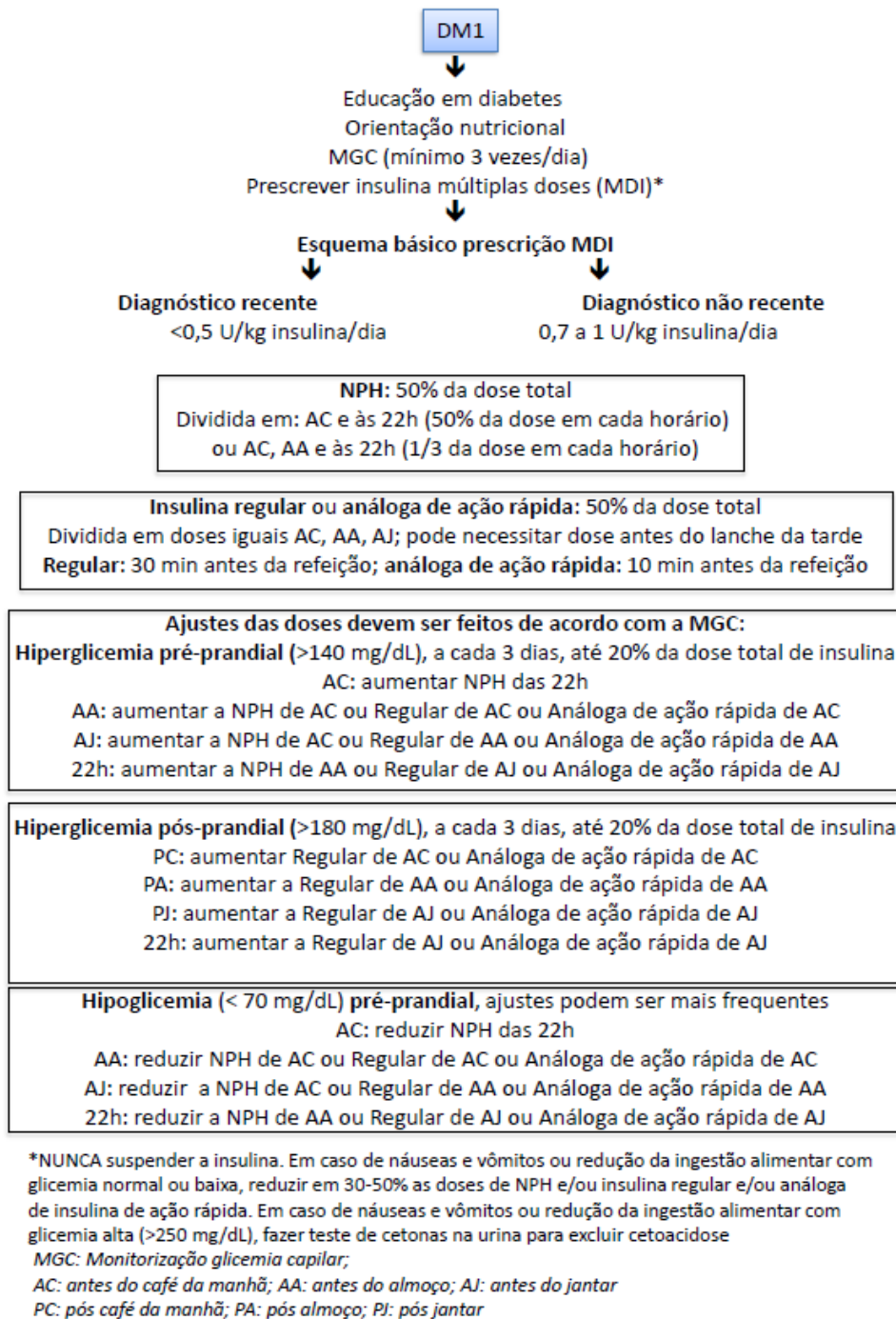


Figura 1. Esquema de tratamento para o DM 1, conforme o PCDT de Diabetes tipo 1.

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 Glargilin®), além de pré-misturas que contêm associações entre estas diversas opções. Em relação à forma de administração, além da administração periódica das insulinas por injeção subcutânea



(utilizando-se seringas), existem as canetas aplicadoras (sistemas multidoses) e também o sistema de infusão contínua de insulina, que é feito através do uso de bombas de infusão. Cada um destes sistemas apresenta suas particularidades, vantagens, desvantagens e limitações.

As preparações de insulina são classificadas de acordo com a sua duração de ação em preparações de ação curta, longa e ultra longa. As principais características dos perfis de ação das preparações são apresentadas na Figura 2 e no Quadro 1.

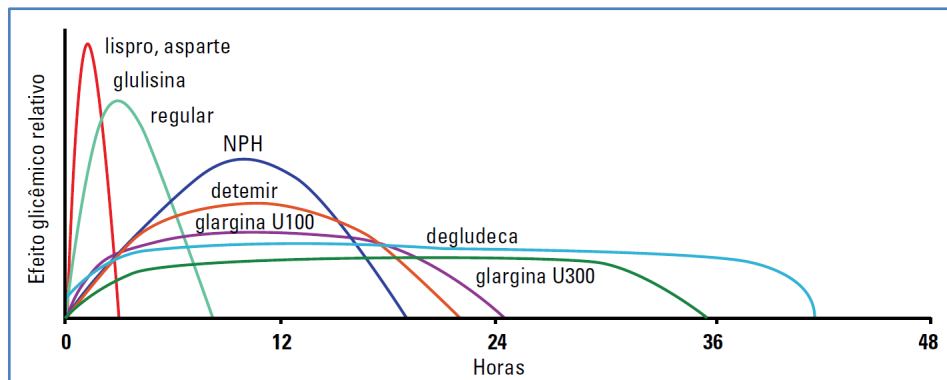


Figura 2. Perfis de ação das diferentes insulinas e insulinas análogas.

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			
asparte (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Pré-misturas			
70% NPH+30% R (Humulin® 70/30)	0,5-1 h	3-12 h (duplo)	10-16 h
75% NPL+25% lispro (Humalog® Mix 25)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
50% NPL+50% lispro (Humalog® Mix 50)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
70% NPA+30% asparte (NovoMix® 70/30)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
NPH = protamina neutra hagedorn; NPL = protamina neutra lispro; NPA = protamina neutra asparte.			

Fonte: SBD, 2018. (2)



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

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

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

O enfoque deste relatório é sobre as insulinas análogas humanas isoladas, que são resultado de alterações realizadas na molécula de insulina humana por meio de uma adição na molécula original (Figura 3).(10)

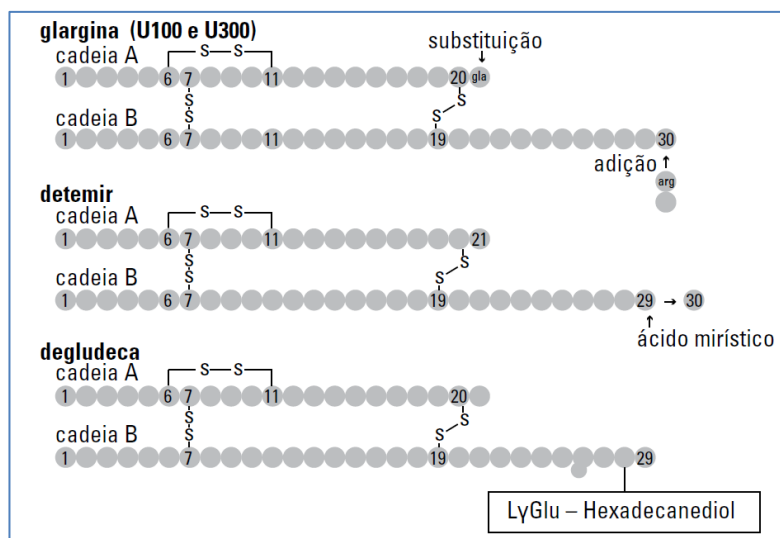


Figura 3. Alterações na molécula de insulina humana para a produção de insulinas análogas.

Fonte: SBD, 2018.(10)



5.2 Ficha técnica – Insulina Glargina (Gla)

Tipo: medicamento.

Princípio Ativo: Insulina Glargina.

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

Detentor do registro: Eli Lilly do Brasil LTDA (Basaglar®); Biomm AS (Glargilin®); Sanofi-Aventis Farmaceutica LTDA (Lantus® e Toujeo®) e Medley Farmacêutica LTDA (Veluxus®). (11)

Fabricante: Lilly France SAS (Basaglar®); Biomm AS (Glargilin®); Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Lantus® e Toujeo®) e Medley Farmacêutica LTDA (Veluxus®). (11)

Indicação aprovada na ANVISA: para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 e 2 em adultos que necessitam de insulina basal (ação prolongada) para o controle da hiperglicemia. As insulinas Basaglar®, Lantus® e Veluxus® são indicadas para crianças com 2 anos de idade também. Até o momento a bula do Glargilin® não está disponível no site da ANVISA. (12)

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

Posologia e Forma de Administração: Basaglar® e Lantus® para pacientes não tratados previamente com insulina: Inicialmente até 10 unidades (ou 0,2 unidades/kg) subcutânea uma vez ao dia, na mesma hora todos os dias. Ajuste de acordo com as necessidades metabólicas individuais, medidas de glicose no sangue e objetivos do tratamento. Toujeo® para pacientes não tratados previamente com insulina: Inicialmente 0,2 unidades/kg subcutânea uma vez ao dia; ajustar a dose não mais do que a cada 3 a 4 dias com base nas medições de glicose no sangue e objetivos da terapia; o efeito máximo de diminuição da glicose pode levar 5 dias. (12)

Em regimes de injeção basal em bolus, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Para reduzir o risco de hipoglicemia, quando os pacientes são transferidos de insulina glargina 300 U/mL uma vez ao dia, para de 100 U/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada insulina glargina de 100 U/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 U/mL que será descontinuada. Quando ocorrer a troca de insulina glargina 100 U/mL para de 300 U/mL, esta pode ser feita de unidade-a-unidade, mas uma dose maior de insulina glargina 300 U/mL (aproximadamente 10-18%) pode ser necessária para alcançar os intervalos alvo dos níveis de glicose no plasma. (12)

Contraindicações: hipoglicemia e hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer componente do produto. (12)

Precauções:



- Administração: não administrar por via intravenosa ou em uma bomba de insulina, devido ao aumento do risco de hiperglicemia grave (Basaglar® e Lantus®). (12)
- Administração: não diluir ou misturar com qualquer outro produto ou solução de insulina, pois isso pode alterar a farmacocinética e farmacodinâmica (Lantus®). (12)
- 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®). (12)
- 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®). (12)
- Endócrino e Metabólico: hiperglicemia ou hipoglicemia podem ocorrer; monitorização recomendada (Toujeo®). (12)
- 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®). (12)
- Endócrino e Metabólico: hipoglicemia prolongada pode ocorrer se usada durante períodos de rápido declínio da função hepática ou renal; uso não recomendado (Lantus®). (12)
- Endócrino e Metabólico: a hipocalcemia pode ocorrer e pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular ou morte; monitoramento recomendado (Basaglar®,Lantus® e Toujeo®). (12)
- Hepática: a insuficiência hepática pode reduzir as necessidades de insulina; monitoramento recomendado e ajuste de dose pode ser necessário (Basaglar® e Lantus®). (12)
- Imunológico: foram notificadas reações alérgicas, incluindo anafilaxia, com produtos de insulina; interromper o uso (Basaglar®,Lantus® e Toujeo®). (12)
- 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®). (12)



- Erros de medicação: foram relatados erros inadvertidos, especialmente com insulinas de ação rápida; verifique o rótulo do produto antes da injeção (Basaglar® e Lantus®). (12)
- Renal: a insuficiência renal pode reduzir as necessidades de insulina; monitoramento recomendado e ajuste de dose pode ser necessário (Basaglar® e Lantus®). (12)

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%). (12)
- 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. (12)

5.3 Ficha técnica – Insulina Detemir (Det)

Tipo: medicamento.

Princípio Ativo: Insulina Detemir.

Nome comercial: Levemir®

Detentor do registro: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA.

Fabricante: Novo Nordisk A/S.

Indicação aprovada na ANVISA: para o tratamento de diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano. (11)

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. (12)
- 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. (12)

- Em todos os casos acima, individualizar a dosagem com base na resposta clínica. (12)

Contraindicações: hipersensibilidade à insulina detemir ou a qualquer um dos seus excipientes. (12)

Precauções:

- Administração: não use com bombas de infusão de insulina. (12)

- 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. (12)

- Alterações na terapia: alterações na força da insulina, fabricante, tipo ou método de administração podem exigir ajuste de dose; monitorização recomendada. (12)

- Endócrino e metabólico: não administrar por via intravenosa ou via intramuscular devido ao aumento do risco de hipoglicemia grave. (12)

- 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. (12)

- Endócrino e metabólico: a recuperação da hipoglicemia pode ser retardada devido a efeitos prolongados. (12)

- Hepática: a insuficiência hepática pode reduzir as necessidades de insulina; monitorização rigorosa recomendada e ajuste de dose pode ser necessário. (12)

- Imunológico: pode ocorrer reação alérgica grave, incluindo anafilaxia. (12)

- Renal: a insuficiência renal pode reduzir as necessidades de insulina; monitorização rigorosa recomendada e ajuste de dose pode ser necessário. (12)

- População especial: idosos correm maior risco de hipoglicemia; ser conservador na dose inicial, nos incrementos de dose e na dose de manutenção. (12)

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%). (12)

- Eventos graves: Endócrino Metabólico: hipoglicemia grave (adulto, 5% a 8,7%; pediátrico, 1,7% a 15,9%); Imunológico: reação de hipersensibilidade. (12)

5.4 Ficha técnica – Insulina Degludeca (Deg)

Tipo: medicamento.

Princípio Ativo: Insulina Degludeca.

Nome comercial: Tresiba®.

Detentor do registro: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA.

Fabricante: Novo Nordisk A/S

Indicação aprovada na ANVISA: para o tratamento do diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano. (11)

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. (12)

- 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. (12)

- Tanto adultos como crianças devem ajustar a dose a cada 3 ou 4 dias de acordo com os efeitos clínicos. (12)

Contraindicações: durante episódios de hipoglicemia e hipersensibilidade à insulina degludeca ou a qualquer componente do produto. (12)

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. (12)

- Endócrino e metabólico: alterar tipo de insulina, fabricante, tipo ou método pode afetar o controle glicêmico; monitorização recomendada. (12)

- 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. (12)

- Endócrino e metabólico: a hipocalemia pode ocorrer e pode levar à paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte; monitorização recomendada. (12)

- Compromisso hepático: aumentar a monitorização da glicose no sangue e ajustar a dose conforme necessário. (12)

- Imunológico: podem ocorrer reações alérgicas generalizadas graves, potencialmente fatais, incluindo anafilaxia; interromper o uso. (12)

- Erro de medicação: misturas acidentais entre produtos de insulina basais e outras insulinas foram relatadas; verifique sempre o rótulo antes da injeção. (12)

- Neurológico: a hipoglicemia pode afetar a capacidade de concentração e o tempo de reação. (12)

- Compromisso renal: aumentar a monitorização da glicose no sangue e ajustar a dose conforme necessário. (12)

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%). (12)

- 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. (12)

5.5 Medicamentos disponíveis no Brasil

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



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

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

Fonte: ANVISA. (11)

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



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS por meio do Ofício nº 016/2018/SEC/SES, solicitando a reanálise da Recomendação nº 114/2014 da CONITEC, que decidiu pela não incorporação das insulinas análogas de ação prolongada (glargina e detemir).

6.1 Busca por Evidências

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas atualmente disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança relacionadas ao uso das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de 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 Anexo I. Todas as buscas foram realizadas sem restrição de idioma e data de publicação.

Os critérios de inclusão dos estudos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou de estudos observacionais, nos quais um dos análogos de ação prolongada fosse utilizado para o tratamento de pacientes com 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) (Figura 4). As características destes estudos são apresentadas no Anexo II. (13–19)

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

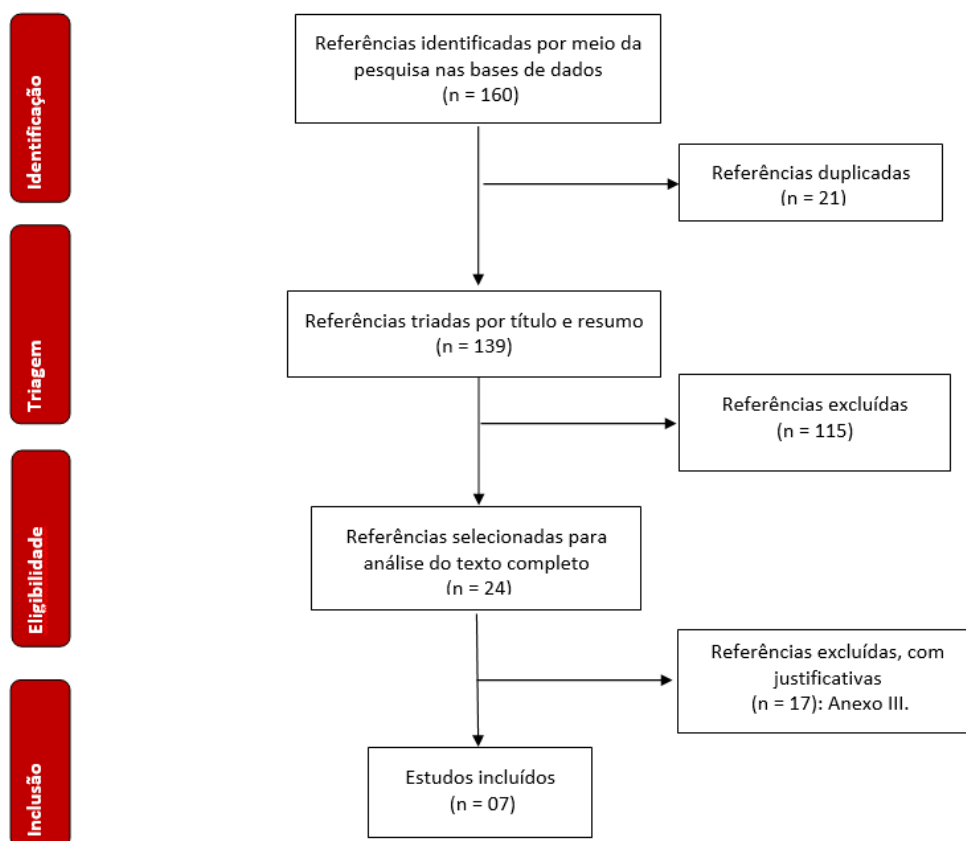


Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências.

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



demonstra. (20) 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;
- Auto-relato 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).

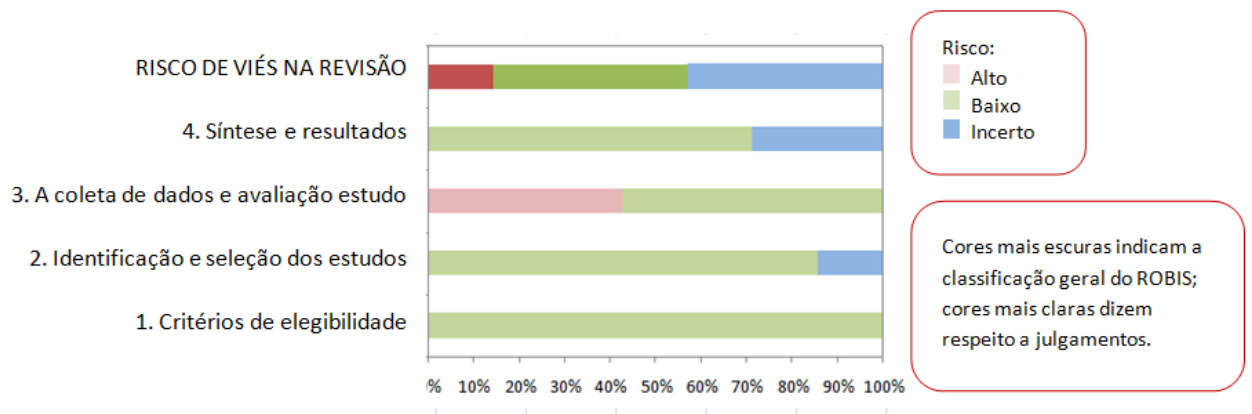


Figura 5. Classificação do risco de viés dos estudos incluídos.

Foram incluídas sete revisões sistemáticas. A figura abaixo apresenta as comparações realizadas em cada estudo. (Figura 6)

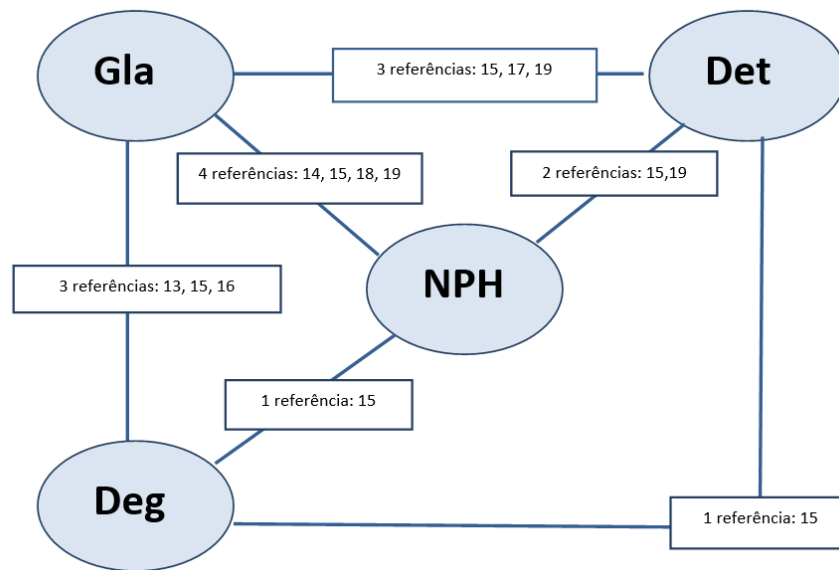


Figura 6. Diagrama das comparações realizadas.

6.2 Evidência Clínica

6.2.1 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 hemoglobina 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 7).



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 7. Resultados das meta-análises diretas e em rede para as alterações de HbA1c (%).(15)

Os resultados na área cinzenta 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). od, 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 8).(18,19)

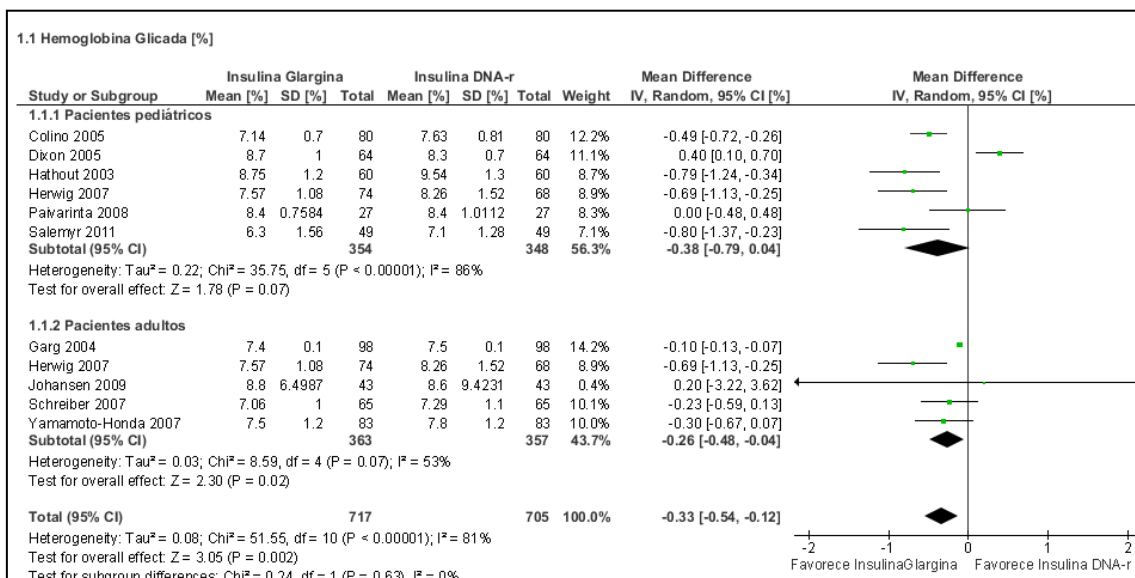


Figura 8. Metanálise Hemoglobina Glicada - subgrupo idade. (18)



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 9). 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 9. Hazard rate e rate ratios para hipoglicemia grave.(15)

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 10).

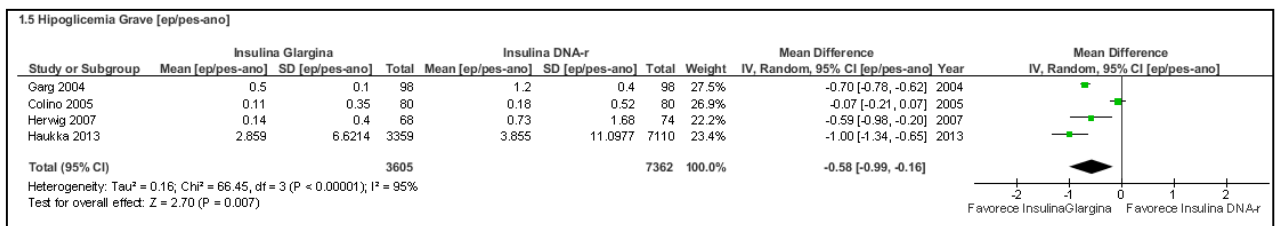


Figura 10. Metanálise Episódios de Hipoglicemia Grave.(18)

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.(14)

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 interquartílico 27-34) e a NPH duas vezes ao dia (mediana 31, intervalo interquartílico 25-34) no Inquérito de Bem-Estar para Diabéticos questionário.(19)

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.

6.2.2 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 7). (15)

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. (19)

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 9). (15)



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). (19)

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).(19)

6.2.3 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 7, Figura 9). (15)

6.2.4 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 significante entre a insulina glargina e detemir (Figura 7).(15,17,19)

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 detemir (Figura 9).

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.(19)

6.2.5 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.(13,15,16)

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.(13,16)



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. (16)

6.2.6 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 7, Figura 9). (15)

6.2.7 Evidência adicionais

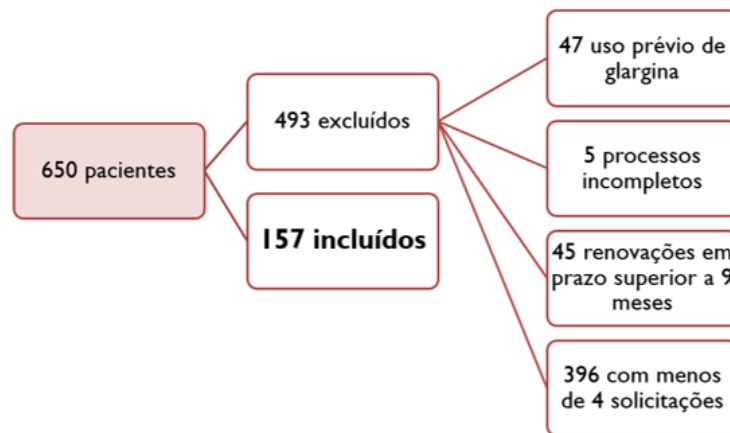
O Plenário da CONITEC solicitou que o DGITS acrescentasse ao relatório estudos de “mundo real” contendo dados brasileiros e informações sobre os Estados que já disponibilizam os análogos de insulina de ação prolongada para o tratamento do DM 1.

Foi realizada uma busca manual por estudos observacionais que atendessem a pergunta PICO estabelecida. Os critérios de elegibilidade incluíam estudos observacionais realizados com dados brasileiros, nos quais um dos análogos de ação prolongada fosse utilizado para o tratamento de pacientes com DM1. Dessa forma, foram incluídos dados provenientes de duas coortes e um estudo transversal.(21–24)

Marra et al. (2017) e Oliveira (2015) realizaram duas coortes retrospectivas, com dados dos usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), cadastrados conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a utilização da insulina glargina em Minas Gerais.(25)Estes estudos avaliaram a efetividade clínica e segurança da insulina glargina comparada ao uso da insulina NPH. Os pacientes foram avaliados após seis e 18 meses de uso da insulina glargina, quanto aos dados clínicos (exames laboratoriais e relatório médico), características demográficas e perfil de utilização dos medicamentos. (21,22)O fluxograma abaixo representa o número de pacientes avaliados em cada coorte e os respectivos motivos de exclusão.



A – Coorte 1: Pacientes cadastrados de jan/11 a dez/13 e acompanhados por 18 meses.



B – Coorte 2: Pacientes cadastrados de jan/11 a jan/15 e acompanhados por 6 meses.

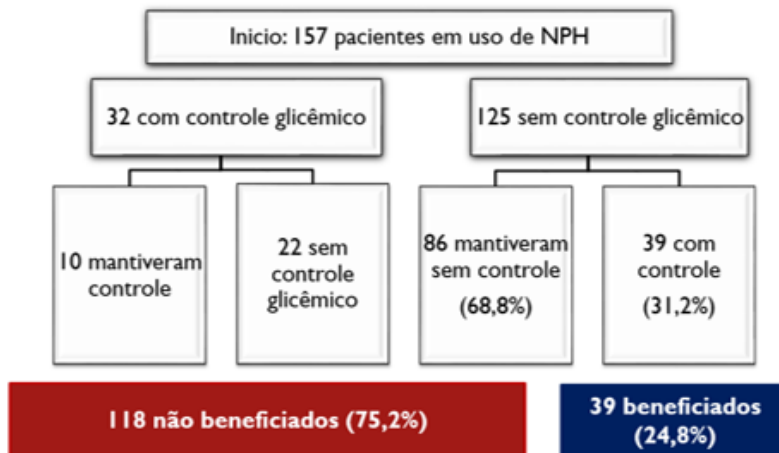


Figura 11. Fluxograma dos pacientes cadastrados, incluídos e excluídos nas coortes 1 e 2.

O uso da insulina glargina comparado a insulina NPH, representou uma diferença média significativa de HbA1c de 0,23% (após seis meses, $p=0,001$) e 0,31% (após 18 meses, $p=0,024$) nas coortes de Marra et al. (2017) e Oliveira (2015), respectivamente. E o percentual de pacientes que alcançaram o controle glicêmico ao final do estudo foram de apenas 30 e 24%, respectivamente. A redução de hipoglicemia foi relatada em 26 e 51% dos pacientes, respectivamente. No entanto, não foi avaliada a comprovação da redução da frequência de episódios de hipoglicemias, por se tratar de dados administrativos, cujo campo era preenchido de forma qualitativa pelo prescritor. Além disso, foi avaliado o percentual de pacientes que fato se beneficiaram com o uso da insulina glargina, sendo aqueles que durante a terapia com insulina NPH não alcançaram o controle glicêmico e após o uso da insulina glargina alcançaram o controle glicêmico, conforme representado na figura abaixo.



A – Coorte 1: Pacientes que alcançaram o controle glicêmico após 18 meses de utilização da insulina glargina.



B – Coorte 2: Pacientes que alcançaram o controle glicêmico após 6 meses de utilização da insulina glargina.

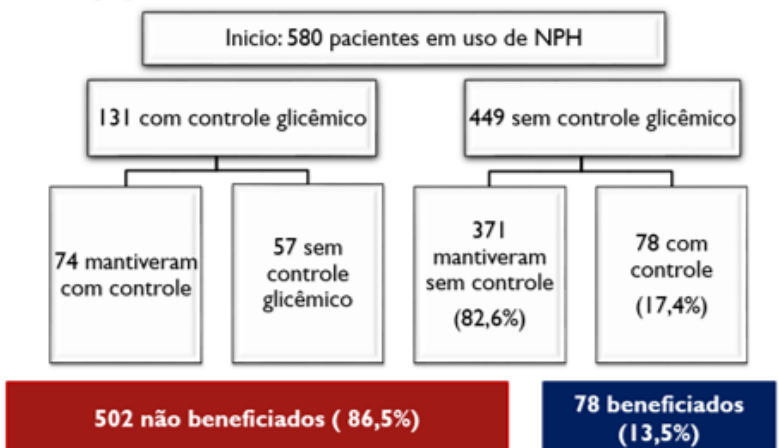


Figura 12. Pacientes beneficiados vs não beneficiados com a insulina glargina, após seis e 18 meses.

Há de se considerar também as limitações destes estudos, por utilizarem dados secundários, limita a conferência e acesso a informações. No entanto, são os únicos estudos com dados brasileiros de utilização da insulina glargina e portanto demonstram a efetividade clínica da insulina glargina.

O estudo transversal avaliou a qualidade de vida de pacientes com DM1, por meio do Instrumento Genérico de Qualidade de Vida (EQ-5D-3L). Foram comparados os pacientes que utilizavam a insulina glargina (n = 401) com aqueles que utilizavam insulina NPH (n = 179), ambos pacientes do SUS do estado de Minas Gerais. Este estudo demonstrou que pacientes que utilizam insulina glargina são de classes econômicas mais altas comparado aqueles que utilizam a insulina NPH. A análise do EuroQol (EQ-5D-3L) mostrou que pacientes tratados com insulina



glargina tiveram utilidade média de 0,849 e aqueles tratados com insulina NPH 0,722 ($p < 0,000$). No entanto, outras variáveis foram responsáveis por explicar os 41,3% da variabilidade da utilidade do EQ-5D-3L, especificamente os fatores sociodemográficos e clínicos. Com destaque para os episódios de hipoglicemia (não grave e grave), sendo que 66% foram relatados por pacientes tratados com insulina glargina. Os principais resultados deste estudo são descritos na Tabela 3 e Tabela 4. (23,24)

Tabela 3. Características sociodemográficas de pacientes com DM1, Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis	Total = 580	NPH = 179	Glargina = 401	Valor p*	
Escolaridade	< 9 anos	231 40%	154 86%	77 19%	<0.05
	≥ 9 anos	349 60%	25 14%	234 80%	
Classificação social	A e B	429 74%	28 ^a 16%	401 ^b 100%	<0.05
	C	92 15,9%	92 ^a 51%	0 ^b 0%	
	D-E	59 11%	59 ^a 33%	0 ^b 0%	

* Diferença estatisticamente significativa entre os grupos glargina e NPH no teste qui-quadrado; a, b: Análise de Bonferroni, as proporções entre os grupos da linha diferem estatisticamente; A1-A2: a melhor condição social e D-E: a pior condição social.

Tabela 4. Análise de regressão múltipla de fatores associados à Qualidade de vida.

Variáveis		Utilidade		
		Coefficiente	DP±	Valor p
Idade	41-60	-0.022	0.015	0.148
	61-90	-0.059	0.018	<0.001
	18-40	0		
Autopercepção de Saúde	Regular	-0.116	0.017	<0.001
	Ruim/muito ruim	-0.372	0.026	<0.001
	Muito bom/bom	0		
Acamado	Sim	-0.191	0.023	<0.001
	Não	0		
Consultas	NS/NR	-0.085	0.050	0.087
	Quatro ou mais vezes	-0.148	0.018	<0.001
	Nenhuma a três vezes	0		
Hospitalizações	Uma vez	-0.053	0.020	0.010
	Duas vezes ou mais	-0.240	0.032	<0.001
	Nenhuma vez	0		
Exercício Físico	Não	-0.138	0.016	<0.001
	Sim	0		
Nº de Comorbidades Associadas	4-6	-0.161	0.021	<0.001
	7>	-0.288	0.026	<0.001
	0-3	0		
Tipo de Hipoglicemia	Grave	-0.043	0.017	0.012
	Não grave	0		

DP = desvio padrão.



Atualmente 11 estados brasileiros fornecem a insulina glargina para pacientes com DM1 da rede pública, são eles: Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, São Paulo, Sergipe e o Distrito Federal. A Secretaria de Saúde de Minas Gerais e do Paraná enviaram para o DGITS os dados administrativos sobre o fornecimento da insulina glargina, conforme descrito na Tabela 5. Estes estados utilizam Protocolos Clínicos que estabelecem os critérios de elegibilidade e monitoramento do tratamento com as insulinas análogas bem semelhantes. (25,26)



Tabela 5. Protocolo Clínico para dispensação de análogos de insulina.

Parâmetro	Protocolo SES/ PR	Protocolo SES/ MG
Início do fornecimento	2006	2006
Medicamentos	Análogos de insulinas de ação prolongada: glargina e detemir; Análogos de insulinas de ação curta: lispro e aspart.	Insulina glargina
Pacientes	Diabetes tipo 1 instável ou de difícil controle.	Diabetes tipo 1 e LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults).
Critérios de inclusão para análogos de insulinas de ação prolongada	<ul style="list-style-type: none">- Uso prévio das insulinas NPH e Regular ou pré-misturas;- Hb1Ac 2 pontos acima do valor máximo para o método, comprovada pelos exames laboratoriais, nos últimos 12 meses;- Sinais e sintomas de hipoglicemia, descritos no relatório médico apresentado, descrevendo quadros de hipoglicemia grave, hipoglicemia leve ou moderada freqüente, hipoglicemia noturna freqüente e/ou perda da percepção da hipoglicemia.	<ul style="list-style-type: none">- Diabetes tipo 1 ou LADA, com diagnóstico clínico e laboratorial devidamente comprovado (peptídeo C e marcadores de autoimunidade).- Falha com o uso de esquemas prévios de insulino terapia.- Persistência do mau controle glicêmico nos últimos 12 meses, caracterizado por hemoglobina glicada 2 pontos acima do valor máximo para o método.- Ocorrência de hipoglicemia grave, caracterizada por glicemia <50 mg/dL, necessitando auxílio de terceiros nos últimos 6 meses.- Hipoglicemia despercebida.- Idade superior a 6 anos.- Pacientes em uso de insulina glargina há mais de 1 ano e com controle glicêmico adequado devem apresentar o registro de episódio grave de hipoglicemia.
Critérios de exclusão para análogos de insulinas de ação prolongada	<ul style="list-style-type: none">- Não atendimento dos critérios de inclusão;- Portadores de diabetes mellitus tipo 2;- Não adesão pelo paciente aos critérios de monitorização.	<ul style="list-style-type: none">- Pacientes portadores de diabetes não caracterizado como do tipo 1.- Pacientes que apresentam qualquer um dos critérios de suspensão temporário da dispensação de análogos.- Pacientes gestantes em decorrência da falta de dados demonstrando a segurança de seu uso durante a gravidez.- Pacientes menores de 6 anos de idade.
Critérios de monitorização para análogos de insulinas de ação prolongada	Apresentar: <ul style="list-style-type: none">- Diário de glicemias ou o glicosímetro, por ocasião do recebimento mensal da insulina;- Receita médica atualizada a cada 3 meses- Cópia do resultado de Hb1Ac a cada 3 meses;- Cópia do resultado de glicemia em jejum a cada 3 meses;	Apresentar: <ul style="list-style-type: none">- Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento novo;- Relatório e prescrição médica atualizados;- exames laboratoriais de Hemoglobina glicada realizada a cada 4 meses e- Glicemia de jejum.



	- Comprovação de participação em programa público de educação em diabetes.	
Período de renovação do processo para Análogos de insulinas de ação prolongada	a cada 3 meses	a cada 6 meses
Critérios de suspensão do tratamento para análogos de insulinas de ação prolongada	- Não atendimento aos critérios de monitorização; - Não redução de pelo menos 50% da Hb1Ac excedente ao valor máximo do método após 12 meses de terapia e/ou não manutenção do controle glicêmico baseado na Hb1Ac = 7% \pm 1; - Não redução dos quadros de hipoglicemias graves ou noturnas ou não percebidas ou freqüentes, avaliadas pelos registros do glicosímetro e/ou diário de glicemias.	- Não comprovação da redução de pelo menos 50% do nível de Hb1AC em relação ao limite superior do método laboratorial utilizado; - Não comprovação da redução na freqüência de hipoglicemias graves;
Total de pacientes ativos no Programa	Até 29/11/2018: 9.938 Glargina: 9.355 pacientes Detemir: 382 pacientes	Aproximadamente 8.000 pacientes



6.3 Análise de impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário da potencial incorporação no SUS de insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de pessoas com DM1. Para tanto, foram avaliados dois cenários populacionais: epidemiológico estimado e demanda registrada de NPH no SUS. Após apreciação desses cenários, foi sugerido um terceiro que refletisse um protocolo atualmente executado em algum estado brasileiro que já forneça insulina análoga de ação prolongada. Para tanto, foi tomado como modelo a experiência do estado do Paraná.

6.3.1 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 2019. 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 15/07/2018. Para cada tecnologia, foi utilizado o menor valor encontrado para aquisições feitas pelo ente federal do SUS. Por não ter sido encontrado nenhum registro para o análogo glargina da marca Basaglar®, utilizou-se seu preço estabelecido pela CMED (Tabela 6).

Tabela 6. Preços, por UI, de insulina humana NPH e insulinas análogas de ação prolongada.

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

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

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

*** Análogo glargina da marca Lantus®.

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.



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

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

em que x representa o mês dentro do horizonte temporal de cinco anos considerado nesta análise e y a percentagem de difusão do análogo de insulina dentro do universo original de insulina humana NPH. Dessa forma, a difusão máxima considerada numa potencial incorporação de análogo de insulina foi de 50% ao final do horizonte temporal (Figura13).

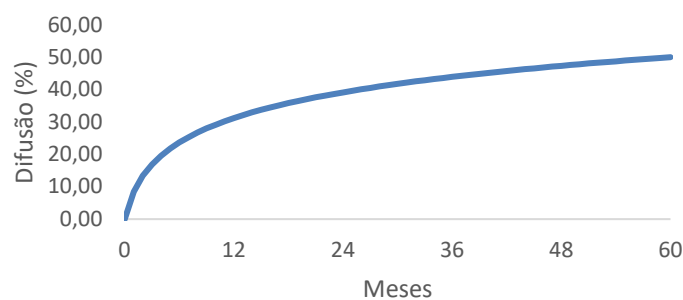


Figura 13. Modelo de potencial difusão mensal insulinas análogas de ação prolongada no SUS

6.3.2 População do cenário epidemiológico estimado

De acordo com dados do Vigitel Brasil 2017ⁱⁱ, a proporção de pessoas com DM no país é de 11,23%. Conforme Ogurtsova et al. (2017), dentre os pacientes com DM, cerca de 9,5% apresentam o tipo 1 da doença.(27)

Dessa forma, considerando as Projeções da População, edição 2018, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)ⁱⁱⁱ, foi estimada a população brasileira com DM1 (Tabela 7).

Tabela 7. Definição da população brasileira com diabetes mellitus tipo 1, cenário epidemiológico estimado.

Categoria	Ano				
	2019	2020	2021	2022	2023
População brasileira, segundo IBGE	210.147.125	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269
População brasileira com DM1*	2.241.955	2.259.116	2.275.779	2.291.898	2.307.429

* Produto entre a estimativa populacional em cada ano, a proporção de pessoas com diabetes (11,23%) e a proporção de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 no universo de pacientes com diabetes mellitus (9,5%).

DM1: diabetes mellitus tipo 1.

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

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



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.

6.3.3 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^{iv}. Dessa forma, a partir da quantidade de frascos adquirida entre 2014 e 2017, foi possível estimar a quantidade de pessoas atendidas por essa forma de fornecimento (Tabela 8). Foi, então, calculada a tendência linear para os anos entre 2019 e 2023 (Tabela 9).

Tabela 8. Estimativa de população atendida pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH.

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

CBAF: Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Tabela 9. População estimada para atendimento pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH, 2019 a 2023.

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

CBAF: Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

A quantidade de pacientes distintos atendidos de 2014 a 2017 pelo ATFP no fornecimento de insulina humana NPH foi diretamente obtida dos dados fornecidos pelo DAF (Tabela 10). A partir desses dados, calculou-se a tendência linear para o período entre 2019 e 2023 (Tabela 11).

^{iv} Nota Técnica CNHD/DAB/SAS, de 14/01/2009



Tabela 10. Pacientes atendidos para dispensação de insulina humana NPH no programa ATFP, 2014 a 2017

Ano	2014	2015	2016	2017
Pacientes atendidos	891.604	1.004.175	1.058.150	1.148.919

ATFP: Aqui Tem Farmácia Popular.

Tabela 11. População estimada para atendimento pelo programa ATFP na dispensação de insulina humana NPH, 2019 a 2023.

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

ATFP: Aqui Tem Farmácia Popular.

Para estimar a quantidade de pacientes estratificada pelo tipo de DM, foram consideradas as informações utilizadas no cenário epidemiológico estimado (Tabela 7). Conforme Ogurstova et al. (2017), a proporção de pacientes com DM2 é cerca de 89,0% do total de pacientes com DM. (27)Em estudo sobre o perfil clínico de pacientes brasileiros com DM2 atendidos no SUS, verificou-se que 35,15% dos participantes utilizavam insulina.(28)Com isso, dentre os pacientes que utilizam insulina^v, estima-se que 23,3% deles são diagnosticados com o tipo 1 e 76,7% com o tipo 2 (Tabela 12).

Tabela 12. Estimativa de população em uso de insulina, por tipo de diabetes mellitus, 2019 a 2023

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

Com isso, as tendências lineares para o CBAF (Tabela 9) e para o ATFP (Tabela 11) foram somadas para compor a população estimada de demanda a ser registrada no SUS entre 2019 a 2023. A partir desses valores, aplicaram-se as proporções de pacientes em uso de insulina de acordo com o tipo de DM e, assim, foi definida a população do cenário (Tabela 13).

Tabela 13. Estimativa populacional para demanda por insulina humana NPH, a partir de dados do SUS, 2019 a 2023

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

^v Considera-se que todos os pacientes com DM1 utilizam insulina.



6.3.4 Cenário modelo Paraná

Foi feito um terceiro cenário, tomando como modelo a experiência de um estado brasileiro que atualmente forneça insulina análoga de ação prolongada. Para isso, tomou-se a experiência do estado do Paraná, a partir de informações enviadas pela Secretaria da Saúde deste estado.

O fornecimento de insulinas análogas pelo estado do Paraná teve início em 2016, indicado para pacientes com DM1 instáveis ou de difícil controle. São fornecidos análogos de ação rápida (lispro e asparte), prolongada (glargina e detemir), bem como insumos para monitoramento de controle glicêmico (glicosímetro, tiras reagentes e lancetas). A elegibilidade dos pacientes, a monitorização e a suspensão do tratamento são estabelecidas por meio de protocolo definido pela gestão estadual.

Em 29/11/2018, foram identificados 9.737 pacientes em uso de insulinas análogas de ação prolongada, sendo 96,1% em uso de glargina e os demais em uso de detemir. Também, foi informado que o custo anual por paciente em uso de insulinas análogas de ação prolongada é de R\$ 1.177,05. O custo unitário informado foi de R\$ 24,05 por frasco do análogo glargina com aplicador e R\$ 71,09 por frasco do análogo detemir com aplicador.

Com essas informações, foram estabelecidas as premissas para este terceiro cenário. Como se parte de uma população que já utiliza insulina análoga de ação prolongada, não se tomou a insulina humana NPH como cenário de referência, sendo todo o montante calculado considerado como impacto orçamentário incremental. Tomando por base a quantidade de pessoas que utilizam insulina análoga de ação prolongada no estado do Paraná (9.737) e a sua população total estimada em 2018 (11.396.262), foi definida a taxa de uso do medicamento, equivalente a 8,54 paciente a cada 10.000 pessoas. Esse valor foi aplicado aos demais estados brasileiros e, dessa forma, foi consolidada a população deste cenário (Tabela 14).

A difusão das tecnologias na população foi diferenciada de acordo com o fornecimento ou não de insulinas análogas de ação prolongada atualmente pelos estados, conforme discriminado na Tabela 14. Com a premissa de que a difusão será mais rápida em estados que já fornecem os medicamentos em programas estaduais, para estes foi utilizado um modelo logarítmico atingindo 100% em três anos ($y = \log_{1,03677} x$) e mantendo até o fim do horizonte temporal de 5 anos (FiguraFIGURA13). Para os demais estados, considerou-se um modelo logarítmico atingindo 100% ao final do horizonte temporal de 5 anos ($y = \log_{1,04197} x$) (Figura 14).



Para a composição dos custos, foram considerados os menores valores para os preços por frasco dos medicamentos. Dessa forma, considerou-se o informado para glargina com aplicador (R\$ 24,05) e o valor dos cenários 1 e 2 para detemir com aplicador (R\$ 55,15). Para estimativa da dose diária, tendo em vista a informação de que 96,1% dos pacientes utilizam glargina, tomou-se o quociente entre o gasto anual informado (R\$ 1.177,05) e o custo anual do frasco de glargina (R\$ 24,05) para a obtenção da quantidade de frascos por paciente a cada ano (aproximadamente 49 frascos). A partir disto, como cada frasco contém 300 UI do análogo (100 UI/mL em 3mL), obteve-se a quantidade de UI de análogo consumida por paciente a cada ano (aproximadamente 14.683). Essa quantidade, dividida por 365 dias, resultou na estimativa de aproximadamente 40,23 UI por paciente a cada dia. Tal valor foi próximo à dose utilizada nos cenários 1 e 2. Dessa forma, para o terceiro cenário, foi mantida a dose diária definida de 40 UI.

Tabela 14. População estimada em uso de análogos de insulina em estados que já fornecem esses medicamentos

Estado	Ano				
	2019	2020	2021	2022	2023
Estados que já fornecem insulinas análogas de ação prolongada					
Bahia	13.216	13.263	13.307	13.348	13.386
Distrito Federal	2.702	2.754	2.805	2.855	2.905
Espírito Santo	3.502	3.536	3.569	3.602	3.634
Minas Gerais	18.239	18.328	18.414	18.495	18.571
Pará	7.301	7.373	7.442	7.509	7.574
Paraíba	3.481	3.501	3.520	3.538	3.555
Paraná	9.799	9.859	9.915	9.968	10.018
Pernambuco	8.197	8.246	8.293	8.338	8.382
Rio de Janeiro	14.417	14.479	14.537	14.592	14.644
São Paulo	39.091	39.358	39.613	39.856	40.089
Sergipe	1.992	2.010	2.027	2.044	2.061
Subtotal	121.937	122.705	123.442	124.147	124.819
Estados que não fornecem insulinas análogas de ação prolongada					
Acre	730	741	751	761	770
Alagoas	2.910	2.922	2.933	2.943	2.953
Amapá	707	720	733	745	758
Amazonas	3.574	3.623	3.670	3.716	3.761
Ceará	7.799	7.842	7.883	7.923	7.961
Goiás	5.929	5.996	6.061	6.126	6.189
Maranhão	6.052	6.084	6.114	6.143	6.169
Mato Grosso	2.922	2.952	2.982	3.010	3.038
Mato Grosso do Sul	2.369	2.393	2.416	2.438	2.460
Piauí	2.759	2.763	2.766	2.768	2.770
Rio Grande do Norte	3.049	3.074	3.099	3.123	3.146
Rio Grande do Sul	9.730	9.755	9.777	9.796	9.814
Rondônia	1.573	1.587	1.601	1.615	1.628
Roraima	460	467	474	480	487
Santa Catarina	6.134	6.208	6.281	6.353	6.424
Tocantins	1.353	1.366	1.380	1.393	1.405
Subtotal	58.051	58.494	58.922	59.334	59.731
Total	179.988	181.200	182.364	183.481	184.550

Nota: Os totais e subtotais podem sofrer influência de arredondamentos.

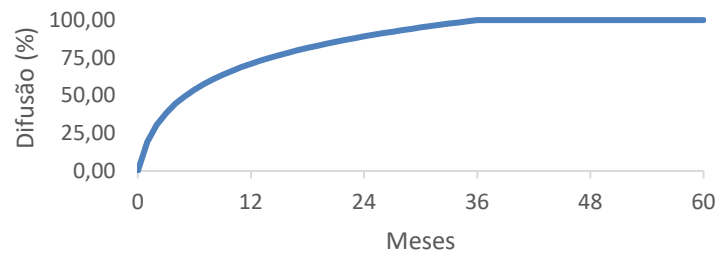


Figura 14. Modelo de potencial difusão mensal de insulinas análogas de ação prolongada em estados que já fornecem o medicamento

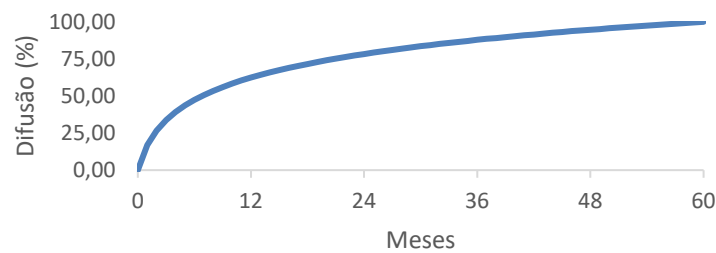


Figura 15. Modelo de potencial difusão mensal de insulinas análogas de ação prolongada em estados que não fornecem o medicamento

6.3.5 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\$ 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 (Tabela 15).

Já para 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 (Tabela 16).

No terceiro cenário, o impacto orçamentário com as potenciais incorporações foram de, aproximadamente, R\$ 863 mi para glargina com aplicador e R\$ 2,0 bi para detemir com aplicador (Tabela 17).



Tabela 15. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário epidemiológico estimado.

Tecnologia	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL	Incremental
Insulina humana NPH 10 mL	264.956.063,18	222.457.364,07	202.703.840,27	190.232.262,38	180.992.839,71	1.061.342.369,60	-
Glargina* 3 mL refil	759.360.902,75	1.203.760.589,23	1.409.758.495,97	1.553.871.840,12	1.665.942.597,92	6.592.694.425,99	5.531.352.056,39
Glargina* 3 mL com aplic.	771.108.750,82	1.222.383.613,49	1.431.568.452,95	1.577.911.332,05	1.691.715.903,42	6.694.688.052,73	5.633.345.683,13
Glargina** 10 mL	1.166.936.244,43	1.849.860.660,60	2.166.424.790,74	2.387.888.766,55	2.560.111.788,23	10.131.222.250,56	9.069.879.880,96
Glargina** 3 mL refil	1.253.520.384,23	1.987.116.311,72	2.327.168.814,11	2.565.064.936,87	2.750.066.533,44	10.882.936.980,37	9.821.594.610,77
Glargina** 3 mL com aplic.	1.356.001.612,05	2.149.572.480,78	2.517.425.885,66	2.774.771.143,07	2.974.897.496,29	11.772.668.617,85	10.711.326.248,24
Detemir 3 mL refil	1.337.505.000,20	2.120.251.123,43	2.483.086.804,45	2.736.921.730,25	2.934.318.249,33	11.612.082.907,67	10.550.740.538,07
Detemir 3 mL com aplic.	1.378.562.479,43	2.185.336.612,04	2.559.310.283,89	2.820.937.197,15	3.024.393.210,21	11.968.539.782,72	10.907.197.413,12
Degludeca 3 mL refil	2.287.580.968,39	3.626.338.680,93	4.246.909.070,14	4.681.051.705,33	5.018.665.785,44	19.860.546.210,24	18.799.203.840,63
Degludeca 3 mL com aplic.	2.287.580.968,39	3.626.338.680,93	4.246.909.070,14	4.681.051.705,33	5.018.665.785,44	19.860.546.210,24	18.799.203.840,63

* Análogo glargina da marca Basaglar®.

** Análogo glargina da marca Lantus®.

Tabela 16. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário de demanda registrada no SUS.

Tecnologia	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL	Incremental
Insulina humana NPH 10 mL	52.162.816,00	43.972.068,54	40.234.336,30	37.922.191,84	36.242.800,34	210.534.213,01	-
Glargina* 3 mL refil	149.498.005,71	237.941.519,07	279.820.536,93	309.759.371,41	333.595.655,19	1.310.615.088,33	1.100.080.875,31
Glargina* 3 mL com aplic.	151.810.845,17	241.622.641,98	284.149.557,75	314.551.567,08	338.756.614,97	1.330.891.226,95	1.120.357.013,94
Glargina** 10 mL	229.738.772,04	365.652.987,48	430.009.927,17	476.017.972,80	512.648.017,06	2.014.067.676,55	1.803.533.463,54
Glargina** 3 mL refil	246.784.890,93	392.783.646,53	461.915.731,64	511.337.474,53	550.685.388,68	2.163.507.132,31	1.952.972.919,30
Glargina** 3 mL com aplic.	266.960.724,49	424.895.569,78	499.679.530,24	553.141.734,66	595.706.527,13	2.340.384.086,30	2.129.849.873,28
Detemir 3 mL refil	263.319.232,58	419.099.759,24	492.863.625,13	545.596.575,52	587.580.760,68	2.308.459.953,14	2.097.925.740,13
Detemir 3 mL com aplic.	271.402.360,43	431.964.892,20	507.993.092,34	562.344.789,59	605.617.766,05	2.379.322.900,60	2.168.788.687,59
Degludeca 3 mL refil	450.363.972,44	716.800.784,26	842.961.670,18	933.152.655,42	1.004.959.656,46	3.948.238.738,76	3.737.704.525,75
Degludeca 3 mL com aplic.	450.363.972,44	716.800.784,26	842.961.670,18	933.152.655,42	1.004.959.656,46	3.948.238.738,76	3.737.704.525,75

* Análogo glargina da marca Basaglar®.

** Análogo glargina da marca Lantus®.



**Tabela 17. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário modelo
Paraná**

Ano	Glargina 3 mL com aplic.	Detemir 3 mL com aplic.
2019	100.831.194,57	231.230.874,92
2020	159.700.395,77	366.232.517,58
2021	186.860.566,15	428.517.507,72
2022	202.710.591,51	464.865.537,18
2023	212.593.289,50	487.529.008,67
TOTAL	862.696.037,50	1.978.375.446,06



6.4 Avaliação por 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. (29)

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.(30)

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. (31)

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.(32–34)



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. (35)

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.(36)

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. (37) E também aprovou o uso da insulina degludeca (Tresiba®) para o tratamento de DM1 e DM2 em adultos. (38)

6.5 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para tratamento da diabetes tipo 1. Utilizaram-se os termos “*diabetes mellitus, Type 1*”, “*type 1 diabetes*”, “*type i diabetes*”, “*diabetes mellitus type 1*” “*diabetes Type 1*”, “*Insulin-dependent diabetes*”, “*Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent*”, “*Juvenile diabetes*”, “*Juvenile Onset Diabetes*”, “*Insulin dependent diabetic*”, “*Diabetes Mellitus, Juvenile Onset*”, “*Diabetes insulin dependente*” e “*Immune Mediated Diabetes*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com os análogos de insulina de longa duração: glargina, degludeca e detemir.



Assim, as pesquisas^{vi} apontaram não haver medicamentos no horizonte tecnológico considerado nesta análise para diabetes tipo 1.

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

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

Ressalta-se que há insulinas biossimilares à glargina com registro válido na ANVISA para o tratamento do diabetes tipo 1.

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

6.6 Implementação

Em uma potencial incorporação de insulinas análogas de ação prolongada no SUS para o tratamento de DM1, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Também será necessária a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de diabetes mellitus tipo 1, para estabelecer os critérios para o tratamento preconizado; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

6.7 Considerações gerais

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

^{vi} Fontes: CortellisTM da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov. Atualizado em: 10/09/2018.



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%. (39)

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 (40), devido às diferentes definições de hipoglicemia utilizadas nos estudos e à inclusão de auto-relato 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.(41–45) 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 insulinoterapia, insulina glargina ou NPH, e a qualidade de vida relacionada a saúde do paciente com DM1. (23,24)

No que diz respeito a análise de impacto orçamentário, no cenário de população estimada a partir de demanda por insulina humana NPH registrada na esfera federal do SUS, estima-se um gasto entre R\$ 149 mi e R\$ 450 mi. no primeiro ano e um acumulado em cinco anos 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. Em cenário adicional, modelado a partir de dados fornecidos pela Secretaria da Saúde do Paraná, o impacto orçamentário da potencial incorporação dos análogos glargina e detemir foi estimado em, respectivamente, cerca de R\$ 863 mi e R\$ 2,0 bi. Tal montante de recursos pode



comprometer a sustentabilidade do SUS, prejudicando a alocação orçamentária para o tratamento de outras doenças com segurança, eficácia, efetividade e eficiência robustamente comprovadas. Ademais, estes valores podem estar subestimados em relação a uma potencial incorporação, tendo em vista que a população poderá ser maior em decorrência da migração de pacientes que atualmente obtêm tais tecnologias por via judicial.

No horizonte tecnológico considerado nesta análise não foram identificadas insulinas de ação prolongada novas ou emergentes para DM1, entretanto há quatro insulinas biossimilares à glargina que não possuem registro no Brasil.

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

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 73ª reunião ordinária, no dia 6 de dezembro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS de insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) para diabetes mellitus tipo 1. Considerou-se que não há diferença clinicamente significativas no controle glicêmico entre tais tecnologias e a já disponibilizada no SUS, que a avaliação da segurança (incluindo eventos de hipoglicemia) restou prejudicada devido à heterogeneidade de critérios entre os estudos e que desfechos importantes não foram avaliados em longo período. Além disso, ponderou-se o elevado impacto econômico em uma potencial incorporação destes medicamentos, o que sugere ineficiência no tratamento e pode prejudicar a sustentabilidade do SUS. Enfatiza-se que, no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, o investimento em promoção e educação em saúde, em conjunto com a terapia medicamentosa já disponibilizada no SUS, mostram-se mais efetivos para melhorar a qualidade de vida da população.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



8. REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION W. GLOBAL REPORT ON DIABETES WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global report on diabetes [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 24]. Available from: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html
2. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes 2017-2018 [Internet]. 2018. 3-383 p. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
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. Bulletin of the World Health Organization [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2018 Oct 24];91(6):434–40. Available from: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/91/6/12-110387.pdf>
7. World Health Organization. Global Report on Diabetes [Internet]. Isbn 2016 p. 88. Available from: http://www.who.int/about/licensing/%5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
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 IED de G e I de T em S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabetes Mellito Tipo 1 [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2018 Oct 24]. p. 36. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
10. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES S. Posicionamento Oficial SBD n o 02/2018 CONDUTA TERAPÊUTICA NO DIABETES TIPO 2: ALGORITMO SBD 2018 [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2018/posicionamento-oficial-sbd-tratamento-do-dm2-versao-final-e-definitiva-10-mai-2018.pdf>
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária A. 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>
12. Micromedex® Healthcare Series. Drug Class - Insulin, Long Acting [Internet]. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian?partner=true>
13. 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 [Internet]. 2018;2018:1–10. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/8726046/>
14. 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.



15. 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.
16. 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* [Internet]. 2018;55(5):429–41. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1107-1>
17. 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.
18. 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).
19. 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 (Clinical research ed)* [Internet]. 2014;349(oct):1–13. Available from: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5459.long>
20. 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* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 29];69:225–34. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
21. Marra LP, Araújo VE, Oliveira GC, Diniz LM, Guerra Júnior AA, Acurcio F de A, et al. The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with Type I diabetes in Brazil: findings and implications. *Journal of Comparative Effectiveness Research* [Internet]. 2017 Sep [cited 2018 Dec 10];6(6):519–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28960085>
22. Oliveira GCC de. Efetividade clínica comparativa do análogo de Insulina Glargina com Insulina NPH para tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 [Internet]. UFMG; 2015 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/BUOS-ASXNF7>
23. 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* [Internet]. Conference: European Drug Utilisation Research Group (EuroDURG) Conference 2017At: Scotland - Glasgow; 2017. Available from: https://www.researchgate.net/publication/326404745_Sociodemographic_characteristics_of_type_1_diabetes'_patients_using_insulin_glargine_in_a_state_in_brazil_are_there_barriers_in_access
24. 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* [Internet]. Conference: Health Technology Assessment international - HTAi 2018At: Canada - Vancouver; 2018. Available from:



- https://www.researchgate.net/publication/326539915_IS_INSULIN_THERAPY_IMPORTANT_FOR_THE_QUALITY_OF_LIFE_OF_DIABETICS
25. MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Resolução SES-MG N° 2359 de 17 de junho de 2010 - Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização de análogo Glargina em portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). [Internet]. 2010. Available from: http://200.198.43.10:8080/ses/atos_normativos/resolucoes/2010/resolucao_2359.pdf
 26. PARANÁ. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ - SESA. PROTOCOLO CLÍNICO PARA DISPENSAÇÃO DE ANÁLOGOS DE INSULINA PARA PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO PARANÁ [Internet]. Available from: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/ODAF/ProtocoloAnalogosInsulina.pdf>
 27. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2018 Oct 24];128:40–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822717303753>
 28. 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.
 29. CADTH Canadian Drug Expert, Committee Recommendation. INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA — NOVO NORDISK CANADA INC.) [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 25]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0521_Tresiba_complete_Nov-22-17_e.pdf
 30. Optimal Therapy Recommendations, for the Prescribing and Use of Insulin Analogues. *Insulin Analogue Therapy for Diabetes Management* [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 25]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/compus_IA_OT_rec_report.pdf
 31. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. 2015 [cited 2018 Oct 25]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>
 32. 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®. [Internet]. 2007 [cited 2018 Oct 29]. Available from: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Insulin_detemir_INNOLET_Novo_Nordisk_7.6_PSD_Nov_07_FINAL.pdf
 33. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Public Summary Document. INSULIN GLARGINE, injection, 300 units per mL, Toujeo®, Sanofi Aventis Australia Pty Ltd. [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 29]. Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/insulin-glargine-psd-july-2015.pdf>
 34. 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®. [Internet]. 2006 [cited 2018 Oct 29]. Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-03/insulin-glargine>
 35. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). PBAC Meeting. Public Summary Document. Insulin degludec, injection solution, 100 IU/mL and 200 IU/mL, TresibaFlextouch® and TresibaPenfill®. [Internet]. 2013. Available from: www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/insulin-psd-march-



2013.docx

36. Scottish Medicines Consortium (SMC). Insulin glargine 300 units/mL solution for injection in a pre-filled pen (Toujeo®). SMC No. (1078/15). [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 29]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1860/insulin_glargine__toujeo_solostar__abbreviated_final_july_2015_for_website.pdf
37. (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.
38. 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.
39. CADTH. CAFDATIH-. Recommendations for the Prescribing and Use of Insulin Analogues. Optim Ther Report–COMPUS [Internet]. 2009. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/compus_IA_OT_rec_report.pdf
40. Ratner RE. Hypoglycemia: New Definitions and Regulatory Implications. *Diabetes Technology & Therapeutics* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Oct 27];20(S2):S2-50-S2-53. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2018.0113>
41. 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* [Internet]. 2018;20(5):353–62. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2017.0388>
42. Cobelli C, Facchinetti A. Yet Another Glucose Variability Index: Time for a Paradigm Change? *Diabetes Technology & Therapeutics* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Oct 27];20(1):1–3. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2017.0397>
43. 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.
44. 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* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2018 Oct 27];40(7):832–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28039172>
45. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. *Diabetes Technology & Therapeutics* [Internet]. 2018;20(S2):S2-5-S2-15. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2018.0092>
46. Caires de Souza AL, Acurcio F de A, Guerra Júnior AA, Rezende Macedo do Nascimento RC, Godman B, Diniz LM. Insulin Glargine in a Brazilian State: Should the Government Disinvest? An Assessment Based on a Systematic Review. *Applied Health Economics and Health Policy* [Internet]. 2014 Feb 3 [cited 2018 Oct 26];12(1):19–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40258-013-0073-6>
47. Frier BM, Russell-Jones D, Heise T, B.M. F, D. R-J, T. H. A comparison of insulin detemir and neutral protamine hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: A systematic review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2013 Nov;15(11):978–86. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52570418>
48. Garg S, Moser E, Dain M-P, Rodionova A. Clinical Experience with Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* [Internet]. 2010;12(11):835–46. Available from:



<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2010.0135>

49. Hagenmeyer EG, Schädlich PK, Köster AD, Dippel FW, Häussler B. Lebensqualität und behandlungszufriedenheit unter therapie mit langwirksamen analoginsulinen: Systematischer review. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2009;134(12):565–70.
50. Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Silva EN, Pereira MG. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2018;13(4).
51. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(4):372–8.
52. Monami M, Mannucci E. Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials. *Current Medical Research and Opinion [Internet]*. 2013 Apr 13 [cited 2018 Oct 25];29(4):339–42. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2013.772507>
53. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring H-U. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*. 2007 Aug;29(8):1607–19.
54. Polonsky W, Traylor L, Gao L, Wei W, Ameer B, Stuhr A, et al. Improved treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes treated with insulin glargine 100 U/mL versus neutral protamine Hagedorn insulin: An exploration of key predictors from two randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and its Complications [Internet]*. 2017;31(3):562–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.11.018>
55. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(2):175–84.
56. Russell-Jones D, Gall M-A, Niemeyer M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2015 Oct;25(10):898–905.
57. Sanches ACC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;94(3):333–9.
58. S.R. S, F. A, A. L, C. Y, Z. B, H.B. B. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: A meta-analysis. *CMAJ [Internet]*. 2009;180(4):385–97. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354251262>
59. Szypowska A, Dominik Golicki, Lidia Groele EP. Long - acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes A systematic review and meta - analysis. 2011;237–46.
60. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(3).
61. Wang F, Surh J, Kaur M. Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: A systematic review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2012;5:191–204.
62. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation



of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. Health Technology Assessment. 2004;8(45).



ANEXO I

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

Bases	Estratégia de Busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	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 "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 "IDDM") OR "Diabetes, Autoimmune") OR "Autoimmune Diabetes")))) AND (((((((("Insulin, Long-Acting"[Mesh]) OR "Insulin, Long Acting") 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	41
EMBASE	('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 'abasria' OR 'basaglar' OR 'glargine insulin' OR 'hoe 901' OR 'hoe901' OR 'insulin [a21 glycine b31 arginine b32 arginine]' OR 'insulin glargine' OR 'insulin glargine recombinant' OR 'lantus' OR 'insulin solostar' OR 'luduna' 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 actraphane 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 sulfate' 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	58



	'insulin, protamine zinc' OR 'insulina mixt hm 30 70' OR 'isofane insulin' OR 'isophan insulin' OR 'isophane insulin' OR 'isophane insulin suspension' OR 'isophane insulin, human' OR 'isophane zinc insulin' OR 'isophone 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



ANEXO II

Tabela 18. 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. Existencia 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
Critérios 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 metodologica 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.
Crítérios 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 glicémico (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.
Crítérios 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.
Crítérios 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.
Crítérios 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.
Crítérios 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



ANEXO III

Quadro 3. Estudos excluídos após leitura do artigo completo.

Autor (ano)	Motivo
Caires et al. 2014(46)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Frier et al. 2013(47)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Garg et al. 2010(48)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Hagenmeyer et al. 2009 (49)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Laranjeiras et al. 2018(50)	Não apresenta o dado separado por tipo de insulina.
Monami et al. 2009(51)	Não apresenta o dado separado por tipo de diabetes.
Monani et al. 2013(52)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Mullins et al. 2007(53)	Não é RS
Polonsky et al. 2017(54)	Não é RS
Ratner et al. 2013(55)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Russel-Jones et al. 2015(56)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Sanches et al. 2011(57)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Singh et al. 2009(58)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Szypowska et al. 2011(59)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Vardi et al. 2008(60)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Wang et al. 2012(61)	Não é RS
Warren et al. 2004(62)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais