

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

Nº 440
Março/2019



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
2019



2019 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.	17
Figura 2. Perfis de ação das diferentes insulinas e insulinas análogas.	18
Figura 3. Alterações na molécula de insulina humana para a produção de insulinas análogas.	19
Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências.	28
Figura 5. Classificação do risco de viés dos estudos incluídos.	29
Figura 6. Diagrama das comparações realizadas.	30
Figura 7. Resultados das meta-análises diretas e em rede para as alterações de HbA1c (%).(15)	31
Figura 8. Metanálise Hemoglobina Glicada - subgrupo idade. (18)	31
Figura 9. <i>Hazard rate</i> e <i>rate ratios</i> para hipoglicemia grave.(15).....	32
Figura 10. Metanálise Episódios de Hipoglicemia Grave.(18)	32
Figura 11. Fluxograma dos pacientes cadastrados, incluídos e excluídos nas coortes 1 e 2.....	37
Figura 12. Pacientes beneficiados vs não beneficiados com a insulina glargina, após seis e 18 meses.....	38
Figura 13. Modelo de potencial difusão mensal insulinas análogas de ação prolongada no SUS	44
Figura 14. Modelo de potencial difusão mensal de insulinas análogas de ação prolongada em estados que já fornecem o medicamento	49
Figura 15. Modelo de potencial difusão mensal de insulinas análogas de ação prolongada em estados que não fornecem o medicamento	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Propriedades farmacocinéticas das insulinas e análogos.....	18
Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em base de dados.	88
Quadro 3. Estudos excluídos após leitura do artigo completo.....	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo insulinas análogas de ação prolongada.	26
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	27
Tabela 3. Características sociodemográficas de pacientes com DM1, Minas Gerais, Brasil, 2017.	39
Tabela 4. Análise de regressão múltipla de fatores associados à Qualidade de vida.....	39
Tabela 5. Protocolo Clínico para dispensação de análogos de insulina.	41
Tabela 6. Preços, por UI, de insulina humana NPH e insulinas análogas de ação prolongada.....	43
Tabela 7. Definição da população brasileira com diabetes mellitus tipo 1, cenário epidemiológico estimado.....	44
Tabela 8. Estimativa de população atendida pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH.	45
Tabela 9. População estimada para atendimento pelo CBAF na dispensação de insulina humana NPH, 2019 a 2023.	45
Tabela 10. Pacientes atendidos para dispensação de insulina humana NPH no programa ATEP, 2014 a 2017	46
Tabela 11. População estimada para atendimento pelo programa ATEP na dispensação de insulina humana NPH, 2019 a 2023.....	46
Tabela 12. Estimativa de população em uso de insulina, por tipo de diabetes mellitus, 2019 a 2023	46



Tabela 13. Estimativa populacional para demanda por insulina humana NPH, a partir de dados do SUS, 2019 a 2023	46
Tabela 14. População estimada em uso de análogos de insulina em estados que já fornecem esses medicamentos.....	48
Tabela 15. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário epidemiológico estimado.	50
Tabela 16. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário de demanda registrada no SUS.	50
Tabela 17. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário modelo Paraná	51
Tabela 18 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública Nº 81 de acordo com a origem.	59
Tabela 19 – Características demográficas de todos os participantes da consulta pública Nº 81 por meio do formulário técnico-científico.	59
Tabela 20 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública Nº 81 de acordo com a concordância.	60
Tabela 21 – Contribuições sobre experiência ou opinião da consulta pública Nº 81 de acordo com a origem.	69
Tabela 22 - Características demográficas de todos os participantes da consulta pública Nº 81 por meio do formulário de experiência ou opinião.	70
Tabela 23 - Contribuições sobre experiência ou opinião da consulta pública Nº 81 de acordo com a concordância.	70
Tabela 24. Características dos estudos incluídos.	90



SUMÁRIO

SUMÁRIO	4
1. CONTEXTO	6
2. APRESENTAÇÃO.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	14
4.2 Tratamento recomendado	15
5. A TECNOLOGIA	19
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	27
6.1 Busca por Evidências	27
6.2 Evidência Clínica.....	30
6.2.1 Insulina glargina <i>versus</i> NPH	30
6.2.2 Insulina detemir <i>versus</i> NPH.....	33
6.2.3 Insulina degludeca <i>versus</i> NPH	34
6.2.4 Insulina glargina <i>versus</i> detemir	34
6.2.5 Insulina glargina <i>versus</i> degludeca	35
6.2.6 Insulina detemir <i>versus</i> degludeca	36
6.2.7 Evidência adicionais	36
6.3 Análise de impacto orçamentário.....	43
6.3.1 Características comuns entre os dois primeiros cenários.....	43
6.3.2 População do cenário epidemiológico estimado	44
6.3.3 População do cenário de demanda registrada de NPH no SUS	45
6.3.4 Cenário modelo Paraná	47
6.3.5 Resultados.....	49
6.4 Avaliação por outras agências de ATS	52
6.5 Monitoramento do horizonte tecnológico.....	53
6.6 Implementação	54
6.7 Considerações gerais	54
7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	57
8. CONSULTA PÚBLICA.....	58



8.1	Contribuições técnico-científicas	58
8.2	Contribuições sobre experiência ou opinião	69
8.3	Avaliação global das contribuições	78
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	79
10.	DECISÃO.....	79
11.	REFERÊNCIAS.....	80
	APÊNDICE I	88
	APÊNDICE II	90
	APÊNDICE III	97



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

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.

Análise 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, sendo o seu efeito mais proeminente para o controle da hipoglicemia grave e noturna. Seu uso como regime basal de insulina para DM1 parece beneficiar mais os pacientes que apresentam episódios recorrentes de hipoglicemia. No entanto, há de se ponderar a fragilidade em avaliar os eventos de hipoglicemia, devido às divergências nas definições deste desfecho. Na comparação entre insulinas análogas de ação prolongada não houve um consenso entre os autores sobre qual seria mais eficaz e segura. Além disso, desfechos importantes no diabetes, como complicações diabéticas, presença de eventos adversos e medidas da variabilidade glicêmica, não foram relatados nos estudos incluídos. Evidência clínica sobre a efetividade da insulina glargina com dados brasileiros demonstrou que um pequeno número de pacientes obtiveram o controle glicêmico e não foi identificada correlação entre o tipo de insulino terapia 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 poderia prejudicar a sustentabilidade do SUS.

Recomendação preliminar: 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.

Consulta pública: A matéria esteve em consulta pública no período de 29/12/2018 à 28/01/2019 e obteve um total de 2.574 contribuições, sendo 156 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 2418 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Foram excluídas 53 contribuições de cunho técnico-científico, por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informações. Foram identificadas 47 contribuições alusivas às evidências clínicas, com argumentos relacionados a: 1) promoção de educação em saúde; 2) melhorar a adesão ao tratamento; 3) redução de HbA1c; 4) redução de crises de hipoglicemia noturna; 5) maior flexibilidade com os horários das refeições; 6) restrito para pacientes que falharam no controle das hipoglicemias; 7) melhor



controle glicêmico. Houve 33 contribuições sobre a análise de impacto orçamentário, mas apenas quatro continham argumentação técnico-científica. As principais considerações foram sobre os cenários propostos e sobre a incidência de impostos sobre os preços dos medicamentos. Com isso, ajustou-se o principal cenário proposto, incluindo cenários-base e custos com agulha. A estimativa de impacto orçamentário incremental varia entre R\$ 506 milhões e R\$ 637 milhões para glargina e detemir em relação a NPH em frasco de 10 mL. Em comparação a NPH em tubete de 3 mL com aplicador, os valores variam entre R\$ 140 milhões e R\$ 271 milhões. Dentre as contribuições sobre a experiência e opinião dos participantes, 947 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação. Os motivos alegados pelos participantes foram relacionados aos seguintes fatores: 1) menor risco de eventos hipoglicêmicos graves; 2) maior efetividade no controle glicêmico; 3) menor variação glicêmica; 4) melhor qualidade de vida; 5) menor risco de complicações decorrentes do DM1; 6) redução de gastos médicos em médio e longo prazo; 7) redução de demandas por via judicial; 8) para aqueles que realmente se beneficiam; 9) melhor adesão ao tratamento; 10) redução do número de ações judiciais; 11) para os casos mais graves e de difícil controle. Após a apreciação das contribuições o plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC presentes na 75ª reunião ordinária do plenário do dia 13/03/2019 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, condicionada ao custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH na apresentação de tubete com sistema aplicador e mediante protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 429/2019.

Decisão: Incorporar insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 19, publicada no Diário Oficial da União nº 61, seção 1, página 99, em 29 de março de 2019.



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.

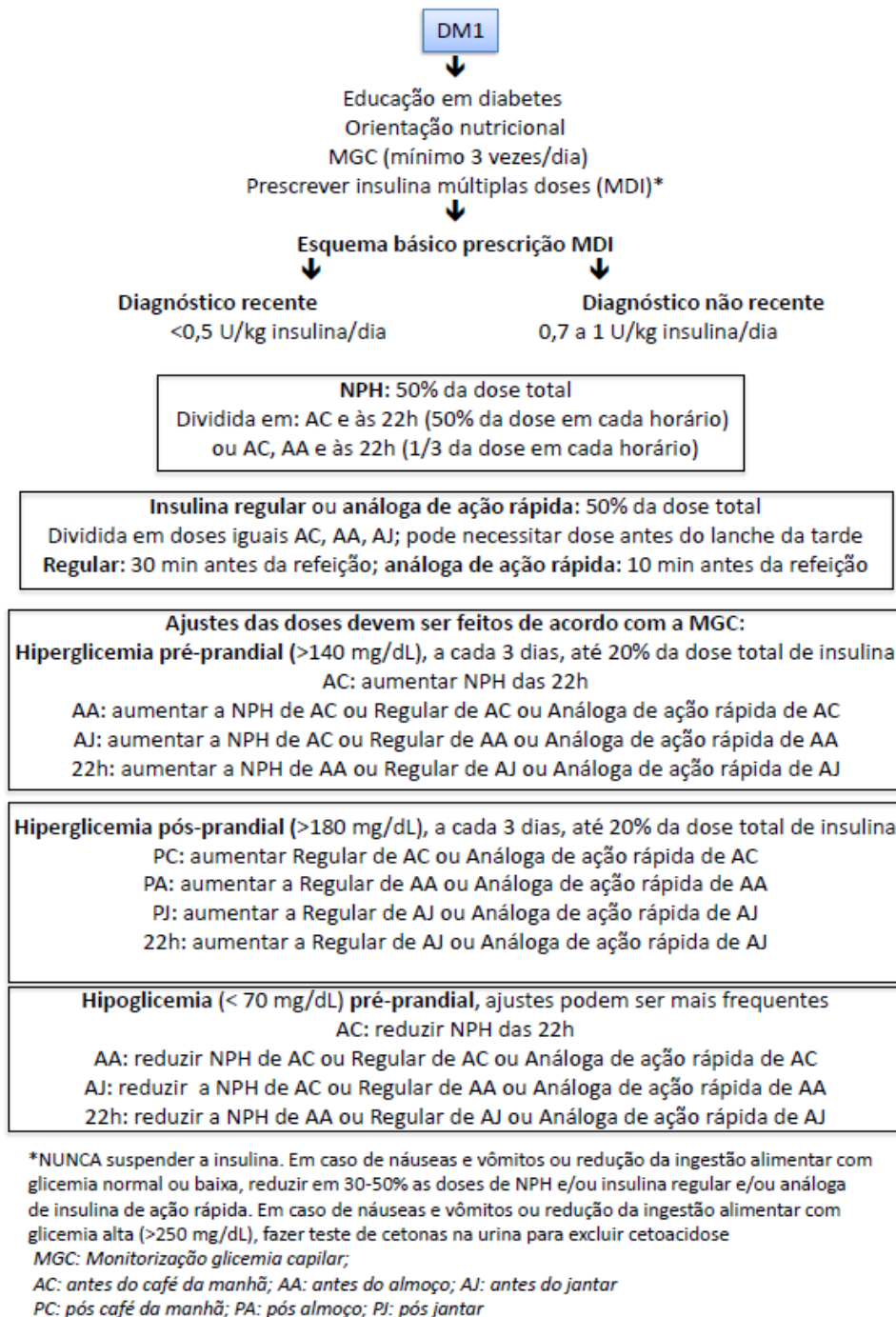


Figura 1. Esquema de tratamento para o DM 1, conforme o PCDT de Diabetes tipo 1.

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.

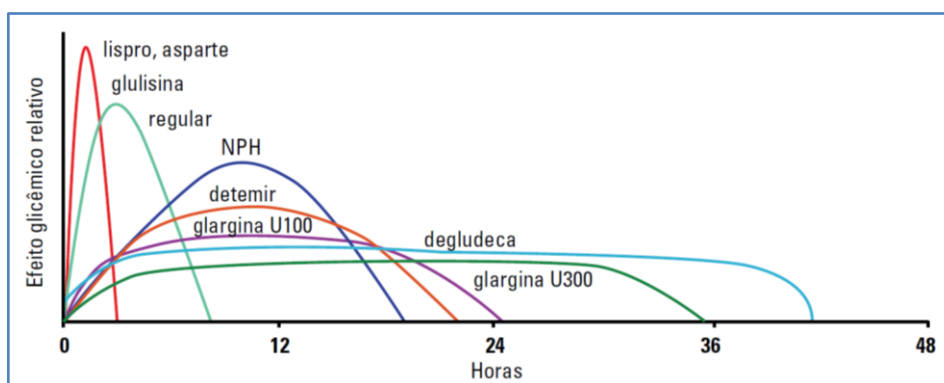


Figura 2. Perfis de ação das diferentes insulinas e insulinas análogas.

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)

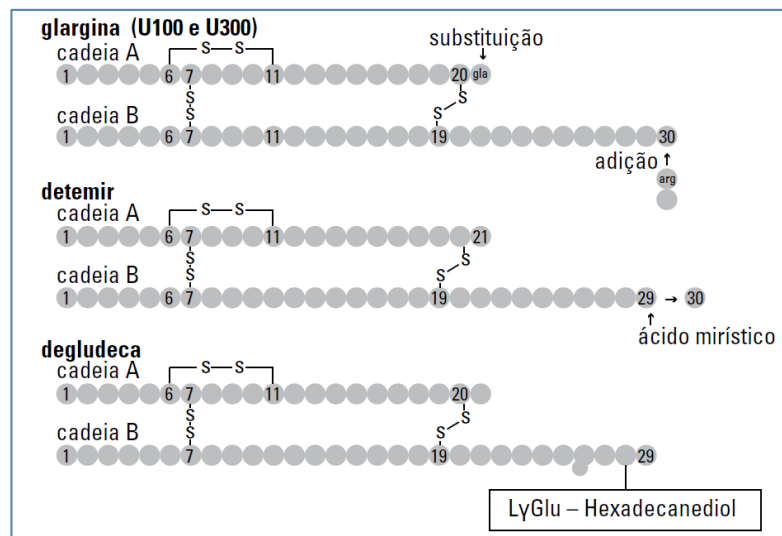


Figura 3. Alterações na molécula de insulina humana para a produção de insulinas análogas.

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%), hipocalcemia; 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)

- Pode ser utilizado em qualquer hora do dia, sempre no mesmo horário.

- Em todos os casos acima, individualizar a dosagem com base na resposta clínica. (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 Apêndice I. Todas as buscas foram realizadas sem restrição de idioma e data de publicação.

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



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

Logo, com base nos critérios de elegibilidade citados acima e nos critérios estabelecidos no acrônimo PICO, foram selecionados os seguintes estudos: Liu et al. (2018); Almeida et al. (2018); Dawoud et al. (2018); Zhang et al. (2018); Silva et al. (2018); Marra et al. (2016) e Tricco et al. (2014) (Figura 4). As características destes estudos são apresentadas no Apêndice II. (13–19)

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

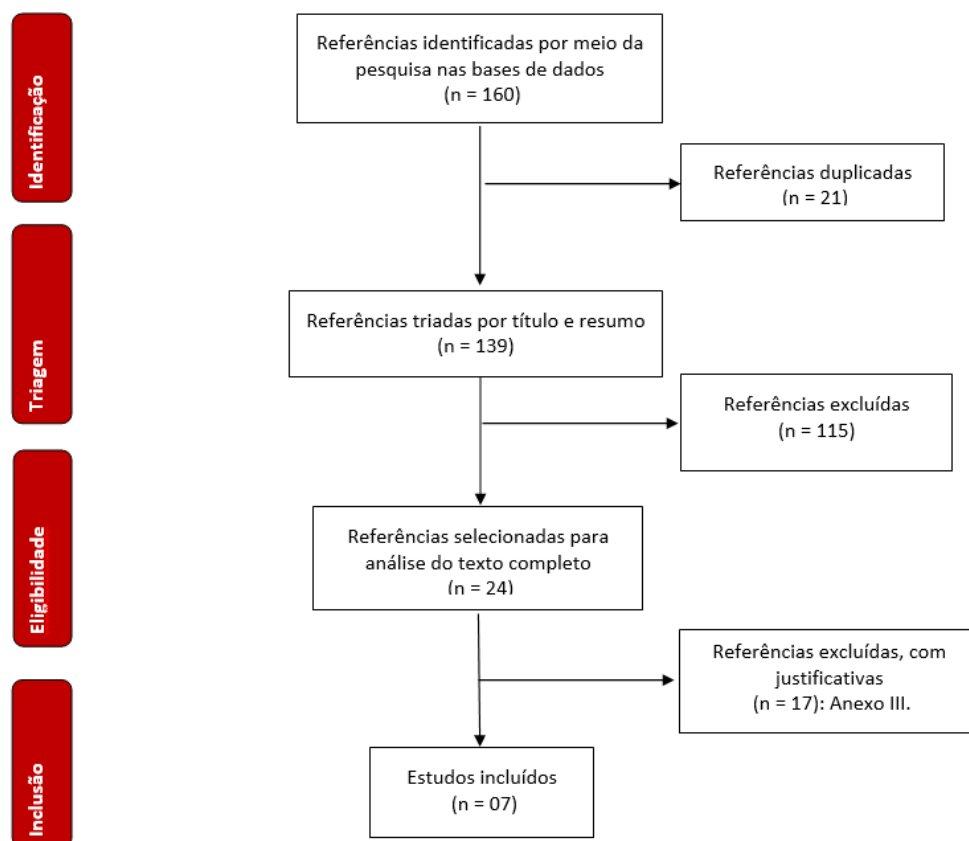


Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências.

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).

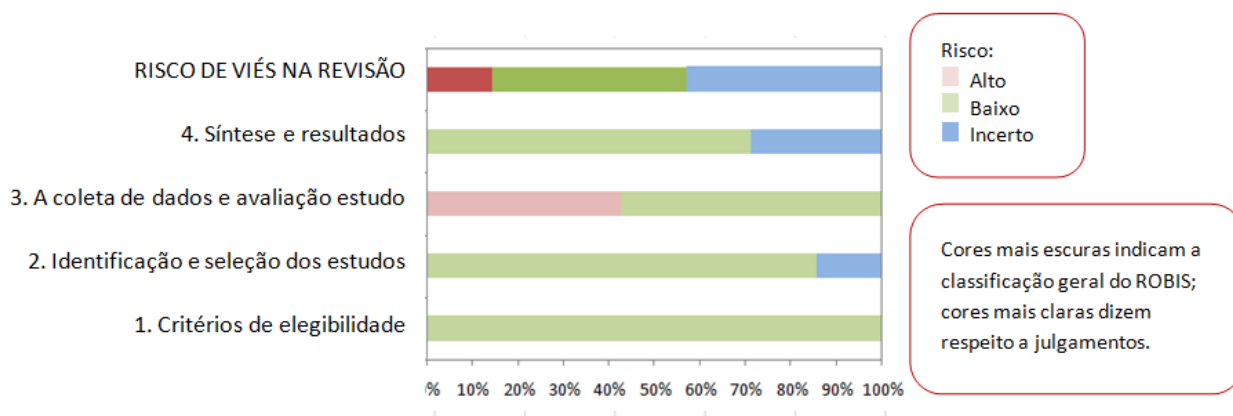


Figura 5. Classificação do risco de viés dos estudos incluídos.

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

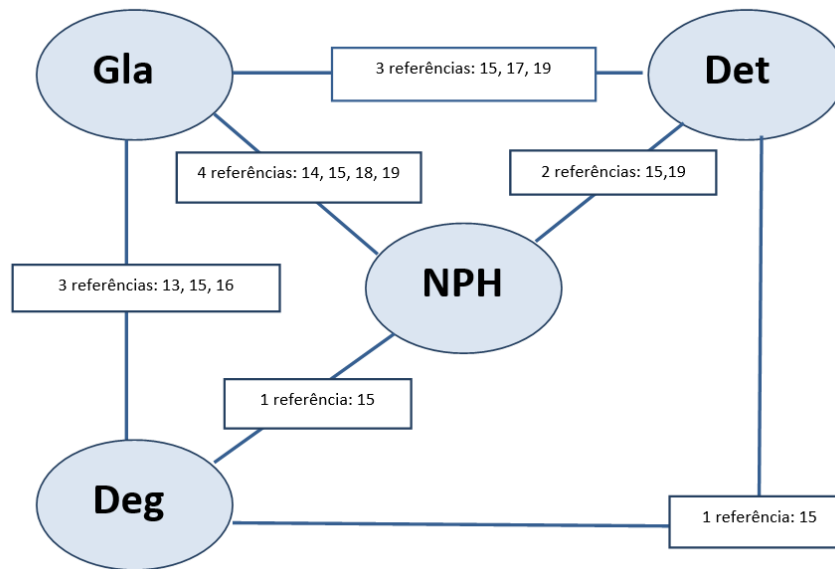


Figura 6. Diagrama das comparações realizadas.

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)

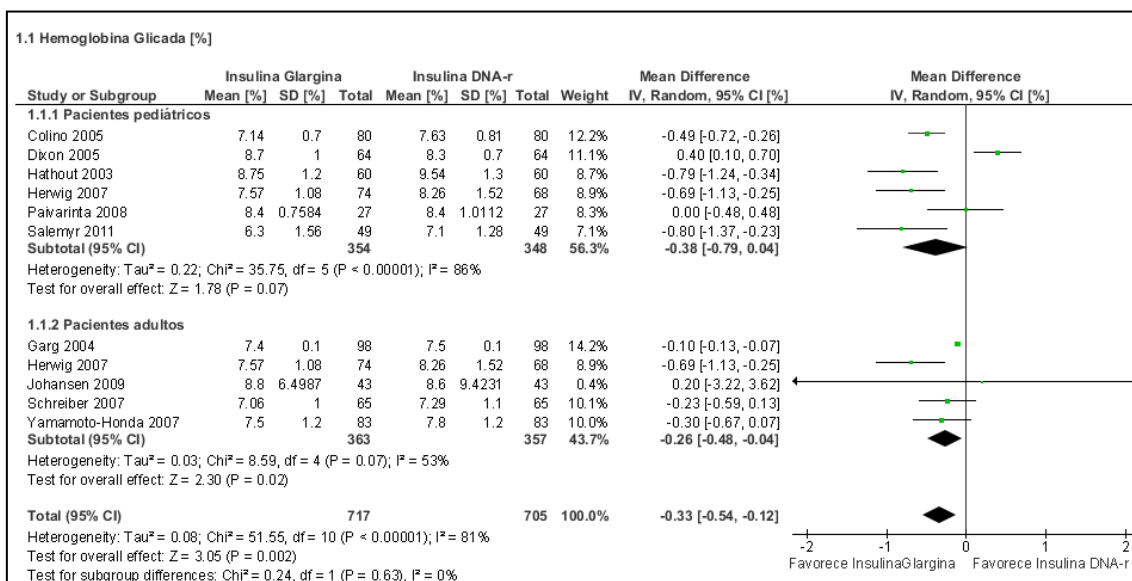


Figura 8. Metanálise Hemoglobina Glicada - subgrupo idade. (18)



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).

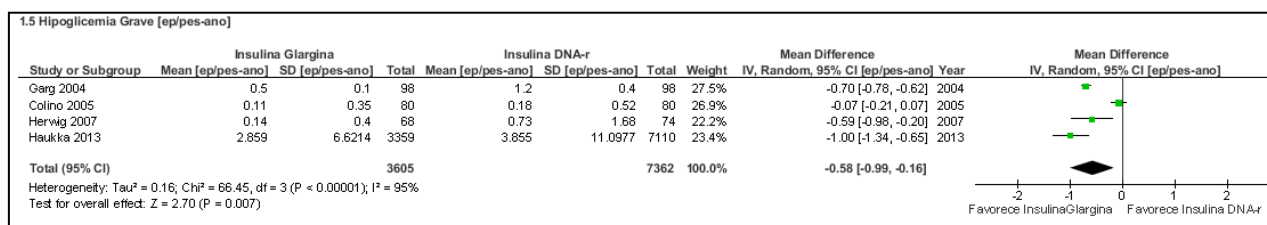


Figura 10. Metanálise Episódios de Hipoglicemia Grave. (18)

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 interquartilico 27-34) e a NPH duas vezes ao dia (mediana 31, intervalo interquartilico 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

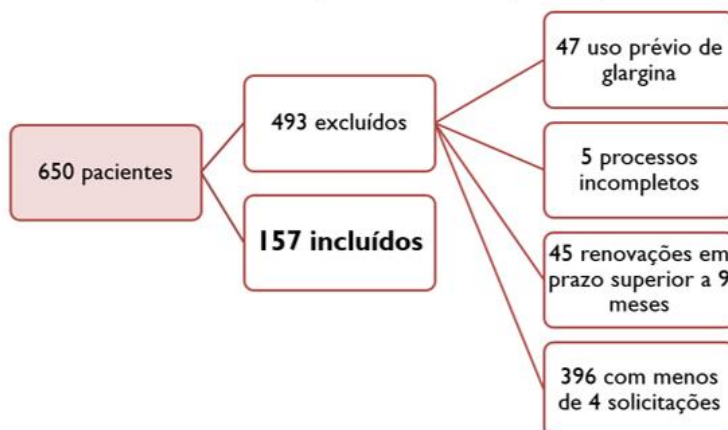
O Plenário da CONITEC solicitou que o DGITS acrescentasse ao relatório estudos de “mundo real” contendo dados brasileiros e informações sobre os Estados que já disponibilizam os análogos de insulina de ação prolongada para o tratamento do DM 1.

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.

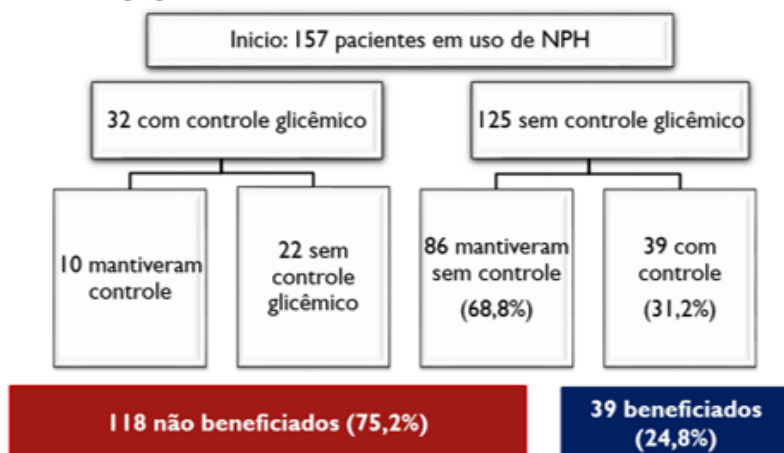


Figura 11. Fluxograma dos pacientes cadastrados, incluídos e excluídos nas coortes 1 e 2.

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.

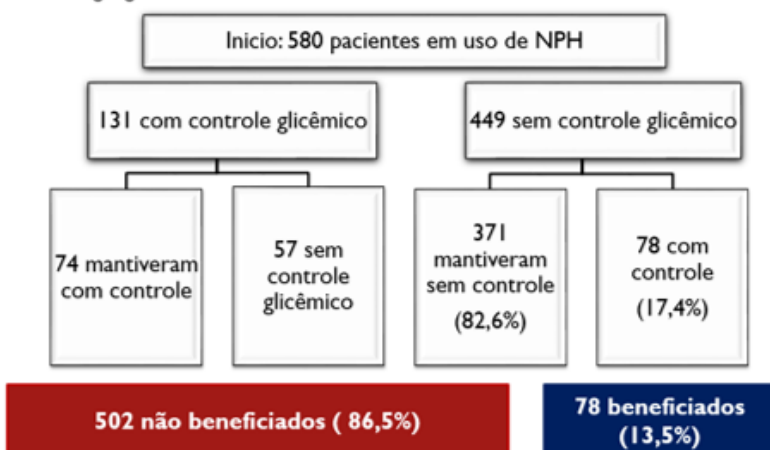


Figura 12. Pacientes beneficiados vs não beneficiados com a insulina glargina, após seis e 18 meses.

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 EuroQoI (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 (Figura 13).

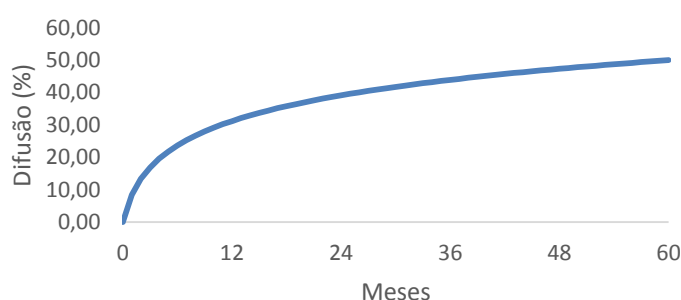


Figura 13. Modelo de potencial difusão mensal insulinas análogas de ação prolongada no SUS

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 (Figura 14). 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 15).



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.

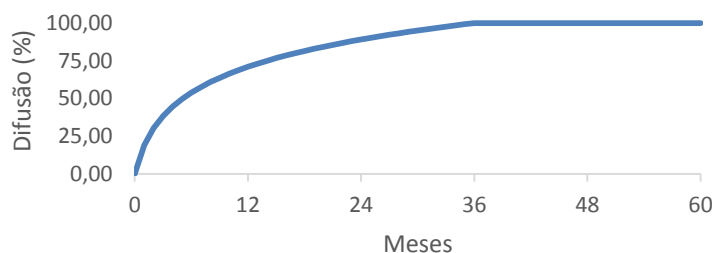


Figura 14. Modelo de potencial difusão mensal de insulinas análogas de ação prolongada em estados que já fornecem o medicamento

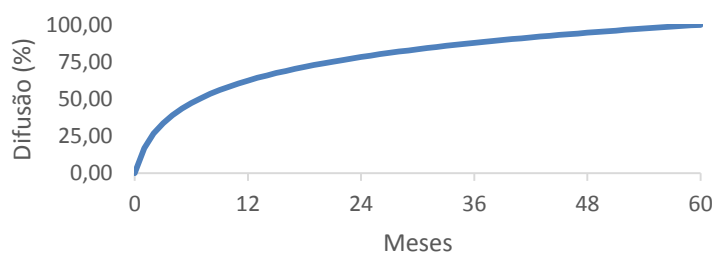


Figura 15. Modelo de potencial difusão mensal de insulinas análogas de ação prolongada em estados que não fornecem o medicamento

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.

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



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

Com relação a segurança, avaliada pelos episódios de hipoglicemia, ainda não consenso entre os estudos. Em geral, as insulinas glargina, detemir e degludeca estão associadas a um risco menor de eventos hipoglicêmicos grave e noturnos, quando comparadas à insulina NPH. No entanto, a avaliação deste desfecho é suscetível a vários vieses (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

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 significativa 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. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 81 foi realizada entre os dias 29/12/2018 e 28/01/2019. Foram recebidas 2.574 contribuições, sendo 156 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 2.418 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

8.1 Contribuições técnico-científicas

Das 156 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 53 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).



Perfil dos participantes

A participação na consulta pública foi majoritariamente de pessoas físicas, especialmente de profissionais de saúde, do sexo feminino, autodeclarados brancos, entre 25 e 39 anos, provenientes das regiões sudeste do país e que ficaram sabendo da consulta pública por meio de redes sociais (tabelas 18 a 20).

Tabela 18 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública Nº 81 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto
Pessoa física	150
Paciente	29
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	24
Profissional de saúde	93
Interessado no tema	4
Pessoa jurídica	6

Tabela 19 – Características demográficas de todos os participantes da consulta pública Nº 81 por meio do formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto	%
<i>Sexo</i>		
Feminino	117	78
Masculino	33	22
<i>Cor ou Etnia</i>		
Amarelo	2	1
Branco	108	72
Indígena	0	0
Pardo	34	23
Preto	6	4
<i>Faixa etária</i>		
Menor de 18 anos	2	1
18 a 24 anos	7	5
25 a 39 anos	71	47
40 a 59 anos	57	38
60 anos ou mais	13	9
<i>Regiões brasileiras</i>		
Norte	3	2
Nordeste	26	17
Sul	22	14
Sudeste	85	54
Centro-oeste	20	13
<i>Como ficou sabendo?</i>		
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	38	24
Associação/entidade de classe	37	24
Diário Oficial da União	2	1
E-mail	3	2
Site da CONITEC	5	3
Redes sociais	69	44
Outro meio	2	1



Tabela 20 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública Nº 81 de acordo com a concordância.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Quantidade	%
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	8	5
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	1	1
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	4	3
Discordo totalmente da recomendação preliminar	143	92
Total	156	100

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 47 alusivas às evidências clínicas sobre as insulinas análogas de ação prolongada, todas contrárias à recomendação inicial da Conitec. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos: 1) promoção de educação em saúde; 2) melhorar a adesão ao tratamento; 3) redução de HbA1c; 4) redução de crises de hipoglicemia noturna; 5) maior flexibilidade com os horários das refeições; 6) restrito para pacientes que falharam no controle das hipoglicemias; 7) melhor controle glicêmico. Os argumentos apresentados podem ser representados pelas seguintes contribuições:

Há uma diminuição importante nos níveis glicêmicos dos pacientes em uso das insulinas de ação prolongada, este fato pode estar associado a melhor adesão do paciente ao seu tratamento.

Insulinas análogas aumentam a probabilidade de alcançar um bom controle glicêmico sem hipoglicemia graves e com menor variabilidade glicêmica, fatores ligados a um maior risco de complicações do diabetes. Também trazem mais conforto e maior aderência ao tratamento, fator crucial muitas vezes não contemplado em estudos clínicos randomizados controlados.

Apesar de a obtenção do controle glicêmico ser semelhante ao obtido com insulina NPH quando se refere à hemoglobina glicada, as insulinas análogas provocam menos hipoglicemias. É sabido que hipoglicemias são deletérias para o cérebro e podem causar acidentes, infartos e morte. Por não apresentarem picos, a variabilidade glicêmica é menor, o que resulta em menos complicações crônicas.

Houve duas contribuições de empresas fabricante das tecnologias avaliadas, Novo Nordisk e Sanofi-Aventis.

A Novo Nordisk, fabricante das insulinas degludeca e detemir, em sua contribuição apresentou os critérios para o registro de medicamentos biológicos estabelecidos pelo Food and Drug Administration (FDA) (46):



Conforme consta da orientação do FDA para a indústria – DM: desenvolvimento de medicamentos e agentes terapêuticos biológicos para o tratamento e a prevenção – seção V, B.2: “Os grupos de teste e comparação devem receber tratamento com objetivos terapêuticos similares. Graus similares de controle glicêmico (agente testado não inferior ao agente de referência) devem ser atingidos, de forma que as comparações entre os grupos em termos de frequência e gravidade da hipoglicemia sejam interpretáveis nas avaliações finais de risco-benefício.” Essa abordagem foi implantada para obtenção de níveis similares de controle glicêmico entre os tratamentos e, assim, permitir a melhor interpretação da relação risco-benefício em relação à eficácia terapêutica e aos eventos hipoglicêmicos.

Destacamos aqui, que agências reguladoras de medicamentos, como FDA e ANVISA, estabelecem critérios diferentes das agências e órgãos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), uma vez que possuem funções distintas.

A Novo Nordisk informou que os principais estudos para a avaliação da eficácia e segurança de insulina degludeca são de não-inferioridade. No entanto um dos critérios para incorporação de medicamentos no SUS incluem a superioridade da eficácia ou efetividade em relação aos medicamentos já disponíveis.

Em relação as divergências nas definições dos tipos de hipoglicemia, a Novo Nordisk mencionou o estudo de Heller et al. (2015) (47)(47), demonstrando que independente dos parâmetros numéricos estipulados para a definição de hipoglicemia e hipoglicemia noturna, há uma redução significativas das taxas de episódios de hipoglicemia noturna com o tratamento com insulina degludeca em relação a insulina glargina, para pacientes DM tipo 1 e 2 em todas as definições propostas.

Referente a qualidade de vida, a Novo Nordisk incluiu os estudos de Home et al. (2011) (48) e Lecumberri et al. (2017) (49).

O ECR realizado por Home et al. (2011) avaliou a eficácia, segurança e qualidade de vida de pacientes com DM1 tratados com as insulinas degludeca (n= 59) e glargina (n= 59). Após 16 semanas as reduções de HbA1c foram semelhantes entre os grupos, mas a hipoglicemia noturna foi significativamente menos frequente com a insulina degludeca (taxa relativa: 0,42; IC 95% 0,25–0,69). O uso de insulina degludeca produziu uma melhora significativa na pontuação do componente mental de 3,01 (IC 95%: 0,32 a 5,70) no questionário SF-36. Essa melhora foi predominantemente atribuída a uma diferença significativa no domínio do funcionamento social [8,04 (IC 95%: 1,89 a 14,18). O escore do componente físico [+0,66 (IC 95% -2,30 a 3,62)] e os demais domínios não diferiram significativamente entre as insulinas. É importante considerar algumas limitações deste estudo, como o baixo poder estatístico e tamanho de



feito. Além disso, o estudo foi aberto, existe a possibilidade de que, mesmo após 16 semanas, algum efeito de halo^{vii} envolva a nova insulina, como relatado pelos autores. (48)

Um estudo de coorte, com 110 pacientes com DM1, realizado por Lecumberri et al. (2017), avaliou a eficácia, segurança e a qualidade de vida relacionada à saúde, comparando a troca de insulina glargina ou detemir para a insulina degludeca. Após 6 meses, houve uma redução significativa de HbA1c de 0,22% ($p=0,002$) e no número de episódios de hipoglicemia grave (0,17 para 0,05; $p = 0,03$). Não houve diferenças significativas no índice EQ-5D (de 0,91 [0,14] para 0,89 [0,16]; $p = 0,13$). No entanto, houve melhora significativa no EQ-5D, medido pela escala visual analógica (VAS) de 70,5 para 73,6; $p = 0,04$). Há de se considerar o possível viés de seleção, uma vez que a seleção de pacientes para a mudança de insulina foi conduzida de acordo com as recomendações para o uso de insulina degludeca na Espanha, como a presença de hipoglicemia. Ao oferecer aos pacientes um tipo de insulina que demonstrou um benefício na redução dos eventos de hipoglicemia, os resultados nos questionários de satisfação podem ser influenciados pelas expectativas do médico e do paciente. (49)

Além disso, a Novo Nordisk incluiu cinco ECR que avaliaram a insulina degludeca, todos já incluídos nas revisões sistemáticas consideradas no relatório (50–54), exceto o estudo EU - TREAT (54), descrito abaixo. Também referenciou as metanálises de Ratner et al. (2013) e Vora et al. (2014), que inclui os estudos já contemplados nas revisões inseridas no relatório (55,56). Os estudos que avaliaram a insulina detemir, Pieber et al. (2007) e Pedersen-Bjergaard *et al.* (2014) já foram incluídos nas revisões sistemáticas consideradas no relatório. (57,58)

O estudo europeu, multicêntrico, retrospectivo e não intervencionista (EU-TREAT) (54), avaliou a efetividade clínica de 2.250 pacientes com DM1 ou DM2 que trocaram a insulina detemir ou glargina para degludeca, por um período de seis e doze meses após a troca. Os pacientes com DM1 ($n = 1717$) apresentaram uma redução significativa nas taxas de hipoglicemia, com reduções de 21%, 46% e 85%, respectivamente, para hipoglicemia geral, hipoglicemia noturna não grave e hipoglicemia grave após 6 meses de troca ($P < 0,001$). Os níveis de HbA1c reduziram $-0,20\%$ ($-0,24; -0,17$) aos 6 meses ($P < 0,001$). No entanto, os resultados devem ser ponderados por não terem sido separados por tipo de insulina.

Destaca-se também, a seguinte contribuição apresentada pela Novo Nordisk com relação intercambialidade das insulinas análogas de longa duração:

(...) as insulinas análogas diferem quanto ao risco de hipoglicemia, nas indicações para populações especiais (gestantes e crianças) e nas posologias,

^{vii} O efeito halo é definido como um viés cognitivo no qual a impressão geral do observador de um objeto influencia os sentimentos e pensamentos do observador sobre o caráter ou as propriedades dessa entidade.(87)



de tal forma que as insulinas análogas basais são diferentes entre si e não devem ser intercambiáveis.

A Sanofi-Aventis contribuiu acrescentando várias referências bibliográficas de estudos que avaliaram a eficácia e seguranças das insulinas análogas de ação prolongada, no entanto nenhuma delas preencheram os critérios de elegibilidade considerados nessa avaliação. Os estudos de Pscherer et al. (2016), Lipska et al. (2018) e Rosenstock et al. (2014) incluíram apenas pacientes com DM2. (59–61) O estudo de Polonsky et al. (2017) já foi incluído nas revisões sistemáticas consideradas no relatório.(62) E o estudo de Laranjeira et al. (2018), que não foi inserido no relatório por não apresentar os dados separados por tipo de insulina. (63) Os estudos de Monami et al. (2009) e Strandberg et al. (2017) não apresentam os resultados separados por tipo de diabetes. (64,65)

Também houve a contribuição de duas sociedades médicas, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos: 1) subgrupo de pacientes que mais se beneficia com o uso de insulinas análogas de ação prolongada; 2) Linhas de tratamento para DM1; 3) redução do número de ações judiciais; 4) níveis de HbA1c não seja o único parâmetro considerado para a utilização das insulinas análogas de ação prolongada. Os argumentos apresentados podem ser representados pelas seguintes contribuições:

A experiência clínica e as evidências científicas demonstram a necessidade de incorporação deste recurso terapêutico para atender às necessidades de pacientes que estão em uso de insulinoterapia intensiva otimizada com as insulinas análogas de ação rápida e a insulina humana NPH e que apresentam elevada incidência de hipoglicemias graves e noturnas. Este é o subgrupo de pacientes com DM1 que mais se beneficia do uso de insulinas análogas de ação prolongada (insulinas análogas basais, AnB), tendo em vista que as insulinas AnB têm demonstrado redução do risco de hipoglicemias graves e noturnas.1-3

A SBD sugere que o uso de insulinas AnB de ação longa poderia consistir o tratamento de segunda linha para esses pacientes.

A subdivisão das insulinas AnB em ação longa (glargina U100, detemir) e ultralonga (glargina U300 e degludeca) permite a inserção de uma terceira linha de tratamento: substituição do uso da insulina AnB de ação longa por insulina AnB de ação ultralonga, para os pacientes que persistam apresentando hipoglicemias graves e noturnas.

O uso de SICI (sistema de infusão contínua de insulina, bomba de insulina) é outra alternativa terapêutica para esses pacientes e pode consistir no tratamento de quarta linha.

Como a redução dos níveis de HbA1c é relativamente pequena na maioria dos estudos com insulinas AnB, a SBD entende que esse parâmetro não deve ser o principal a ser considerado na indicação adequada do uso de insulina AnB.



A respeito das evidências clínicas a SDB retomou os estudos de mundo real apresentados no relatório, com dados brasileiros (22,66). Nestes estudos o percentual de pacientes que atingiu o controle glicêmico foi 30% (6 meses) e 24% (18 meses). A SDB ressalta que esses percentuais são bem maiores que a média nacional de bom controle, conforme Mendes et al. (2009) demonstraram, no Brasil as taxas de controle glicêmico inadequado são de 90% e 73%, para pacientes com diabetes tipo 1 e 2, respectivamente. (67) A SDB considera que os estudos, por serem dados obtidos no cenário da saúde pública brasileira, têm magnitude relevante.

A SBD também se posicionou favorável à introdução de insulinas biossimilares na saúde pública, desde que cumpram os requisitos de qualidade, eficácia e segurança semelhantes aos produtos de referência, conforme estabelecido pelos órgãos regulatórios.

Além destas contribuições, foram anexados outros estudos que não preencheram os critérios de elegibilidade estabelecidos para este relatório: Mathieu et al. (2017), realizaram uma revisão da literatura; Veroniki et al. (2015) publicaram o Protocolo da revisão sistemática, não apresenta resultados e Ji et al. (2016), realizaram um estudo com pacientes com DM 2. (68–70)

Avaliação Econômica

Houveram 38 contribuições que versaram sobre avaliação econômica, das quais apenas uma contendo argumento técnico-científico. Foi anexado um estudo de custo-efetividade realizado no Brasil (71), que não foi considerado na versão preliminar do relatório devido as seguintes limitações: os resultados são agrupados por classes farmacológicas dos fármacos, portanto não é possível avaliar a razão de custo-efetividade de cada análogo de insulina; o estudo não foi publicado em periódico indexado; foi utilizado o modelo de Markov sem o estado de transição “sem complicações” e foi adotado o limiar de três vezes o PIB per capita, partindo do pressuposto de que a CONITEC adota este valor, o que não procede. A razão incremental de custo-efetividade da associação entre insulinas análogas foi R\$106 mil.

Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas 33 contribuições a respeito da análise de impacto orçamentário, das quais apenas quatro contendo argumento técnico-científico. Essas contribuições foram



relacionadas aos seguintes itens: 1) crítica aos cenários alternativos considerados no impacto orçamentário; 2) a população utilizada no cenário epidemiológico; 3) a dose média considerada; 4) o preço considerado para as insulinas análogas de ação prolongada; 5) a incidência de ICMS em insulinas análogas de ação prolongada e não incidência em insulina humana NPH. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

(...) considerando-se a prevalência de pacientes com hipoglicemias graves e aplicando sobre a população estimada no relatório da CONITEC (2.241.955 pacientes), o número aproximado de pacientes elegíveis para uso de insulina AnB seria de 576.172. Ressalte-se que número é bem maior do que a população estimada com base na extrapolação do cenário do estado do Paraná para todo o país (179.988 em 2019 e 184.550 em 2023).

A dose total diária de insulina recomendada pelas diretrizes da SBD e pelo PCDT do DM1 do Ministério da Saúde é de 0,5-1,2 UI/Kg/dia, sendo 40-60% do total diário de insulinas basais. Considerando-se um adulto de 70 Kg, a dose média seria de 0,85 UI/Kg/dia (50% insulina basal), ou seja, 29,75 UI/dia.

No que tange a preço, a comparação direta de insulina humana NPH, Levemir® (insulina detemir) e Tresiba® (insulina degludeca) possui algumas restrições, pois existe diferença na base de impostos. Enquanto a insulina humana NPH é isenta de ICMS e PIS/COFINS, a insulina detemir possui em sua base 17% de ICMS e a insulina degludeca possui 17% de ICMS e mais 12% de PIS/COFINS. (...) Portanto, considerando todos os produtos na mesma base de impostos, ou seja, sem ICMS para Levemir® (insulina detemir) e sem ICMS e PIS/COFINS para Tresiba® (insulina degludeca), que é o preço base comparável aos valores utilizados para insulina humana NPH, o impacto orçamentário com Tresiba® (insulina degludeca) pode ser reduzido em quase 30% do que foi estimado pela Conitec, e, no caso de Levemir® (insulina detemir) chegar numa redução de 17%, isto sem considerar possíveis negociações diretas (...)

Considerando a insulina humana NPH como cenário de referência para difusão das tecnologias na população de acordo com o não fornecimento de insulinas análogas de ação prolongada de forma central, a variação do impacto orçamentário incremental de incorporação de análogos para pacientes com DM1 instáveis ou de difícil controle poderia ser da ordem de R\$ 316 a 388 milhões de reais em 5 anos.

Considerando as contribuições sobre o impacto orçamentário e as ponderações do Plenário, a Secretaria-Executiva da CONITEC solicitou informações sobre preços aos laboratórios fabricantes de insulinas análogas de ação prolongada (Tabela 21). Com essas informações, o cenário baseado na experiência do estado do Paraná foi recalculado e nele foi incluído o custo com agulhas, não considerado originalmente. Considerou-se uma agulha por paciente/dia, com custo unitário de R\$ 0,23 – preço da aquisição atual pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Além disso, foram considerados dois cenários-base: um com insulina humana NPH em frasco com 10 mL e outro com a difusão de insulina humana NPH



em tubete de 3 mL acompanhado de dispositivo aplicador – recentemente adquirido pelo Ministério da Saúde. Dessa forma, o impacto orçamentário incremental ao final de cinco anos com a potencial incorporação dos análogos glargina e detemir na concentração de 100 UI/mL foi estimado entre R\$ 506 milhões e R\$ 637 milhões em relação ao primeiro cenário base. Em relação ao segundo cenário base, a estimativa varia entre R\$ 140 milhões e R\$ 271 milhões. Já para o análogo degludeca, a estimativa foi de R\$ 2,3 bilhões em relação ao primeiro cenário base e de R\$ 1,9 bilhões em relação ao segundo (Tabela 22).

TABELA 21. PREÇOS, POR UI, APÓS INFORMAÇÃO DOS LABORATÓRIOS FABRICANTES DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO PROLONGADA

Medicamento	Preço (R\$/UI)*
Insulina humana NPH 100 UI/mL, 10 mL	0,0105
Insulina humana NPH 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	0,0377
Basaglar 100 UI/mL, 3 mL	0,0666
Basaglar 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	0,0673
Levemir 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	0,0635
Tresiba 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	0,2144
Lantus 100 UI/mL, 3 mL	0,0555
Lantus 100 UI/mL, 3 mL com aplicador	0,0638
Lantus 100 UI/mL, 10 mL	0,0638
Toujeo 300 UI/mL, 1,5 mL com aplicador	0,1843

* Preços de insulina humana NPH extraídos do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Preços de insulinas análogas informados pelos laboratórios. Todos os laboratórios foram consultados e apenas foram incluídos os preços informados.



TABELA 22. Impacto orçamentário da incorporação de insulinas análogas de ação prolongada, cenário modelo Paraná, após Consulta Pública

Tecnologia	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL	INCREMENTAL	INCREMENTAL NPH 3 ML + APLIC.
NPH 100 UI/mL 10 mL - frasco	31.669.526,73	34.317.468,93	35.525.507,36	36.469.784,48	37.234.590,88	175.216.878,37	-	
NPH 100 UI/mL 10 mL - frasco	17.841.662,26	12.417.986,02	9.903.474,48	9.095.950,79	9.156.825,30	541.378.679,25	366.161.800,88	-
NPH 100 UI/mL 3 mL - com aplicador	57.177.122,15	90.552.623,77	105.945.072,44	113.188.629,77	116.099.332,27			
Basaglar 100 UI/mL 3 mL - refil	95.236.672,94	150.828.343,39	176.466.667,69	188.531.848,20	193.380.039,43	804.443.571,66	629.226.693,28	263.064.892,40
Basaglar 100 UI/mL 3 mL - com aplicador	96.202.428,56	152.357.831,09	178.256.143,00	190.443.671,51	195.341.026,23	812.601.100,38	637.384.222,01	271.222.421,13
Levemir 100 UI/mL 3 mL - com aplicador	91.154.160,57	144.362.781,77	168.902.067,51	180.450.049,69	185.090.413,40	769.959.472,94	594.742.594,57	228.580.793,69
Tresiba 100 UI/mL 3 mL - com aplicador	289.968.123,12	459.228.680,47	537.289.962,39	574.024.947,36	588.786.287,38	2.449.298.000,73	2.274.081.122,35	1.907.919.321,47
Lantus 100 UI/mL 3 mL - refil	80.662.542,77	127.746.983,63	149.461.858,44	159.680.696,51	163.786.965,87	681.339.047,21	506.122.168,83	139.960.367,95
Lantus 100 UI/mL 3 mL - com aplicador	91.637.038,38	145.127.525,62	169.796.805,16	181.405.961,34	186.070.906,80	774.038.237,30	598.821.358,93	232.659.558,05
Lantus 100 UI/mL 10 mL - frasco	91.632.648,58	145.120.573,40	169.788.671,18	181.397.271,23	186.061.993,23	774.001.157,63	598.784.279,25	232.622.478,37
Toujeo 300 UI/mL 1,5 mL - com aplicador	250.240.449,00	396.311.118,46	463.677.455,25	495.379.488,68	508.118.421,19	2.113.726.932,58	1.938.510.054,20	1.572.348.253,32



Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Foram recebidas 156 contribuições de cunho técnico-científico, sendo 147 contrárias à recomendação da CONITEC e nove favoráveis. Contudo, ao se avaliar o teor de seus motivos, observa-se que todas essas contribuições são desfavoráveis à recomendação preliminar da CONITEC. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos: 1) redução da variabilidade glicêmica; 2) redução de crises de hipoglicemia; 3) benefício maior na redução de crises de hipoglicemia em crianças; 4) redução de custos relacionados a doença; 5) maior flexibilidade com a alimentação; 6) melhor adesão ao tratamento. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

A insulina NPH apresenta variabilidade importante intraindividual (na mesma pessoa ela age de maneira diferente em diferentes aplicações). Para o tratamento do diabetes tipo 1 uma insulina basal plana, estável ajuda muito na redução da variabilidade glicêmica e risco de hipoglicemia.

Poucos estudos pediátricos foram analisados. O benefício dos análogos de ação prologadas poderia ser maior na prevenção de hipoglicemias recorrentes, noturnas e graves da população infantil que é mais suscetível a esta complicação aguda da insulinoterapia e às suas sequelas neurocognitivas.

Quando se avalia uma tecnologia como essa, o uso de vários critérios podem atrapalhar a visão geral. Pois bem vamos aos critérios que pessoalmente lido em minha experiência aqui na 17ª Regional de Saúde de Londrina. A adesão do paciente no seu tratamento é melhor, pois na relação NPH X Glargina para manter a concentração plasmática para a NPH é necessário 2 aplicações ao dia em comparação com a glargina 1x ao dia. No Estado do Paraná há um protocolo estadual para uso das insulinas de ação prolongada, e um dos critérios de exclusão é a não adesão ao tratamento e a não redução da hemoglobina glicada em 1 ano.

Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas 20 contribuições além dos aspectos citados, todas contrárias à recomendação inicial da CONITEC. As contribuições se basearam fundamentalmente em: 1) melhor controle glicêmico; 2) redução de crises de hipoglicemia; 3) redução das complicações diabéticas; 4) cuidados diários do paciente; 5) negociação de preços antes da decisão da CONITEC; e podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

Discordo totalmente, a CONITEC diz não favorável para não gastar, mas assim como paciente, ao longo de 18 anos de diabetes, a NPH logo nos primeiros 3 anos da diabetes tipo 1 mellitus deixou de fazer um bom efeito em meu organismo, e na época minha pediatra passou lantus(glargina) e a ultrarrápida (novorapid), desde então minha vida melhorou muito, tanto quanto a velocidade de absorção da insulina quanto aos controles glicêmicos,



então de 18 anos somente 3 anos usei NPH e os demais foram lantus e novo rapid, tentaram me colocar na NPH e quando me colocaram minha hemoglobina glicada foi parar em 11, assim provando que a NPH e a REGULAR são insulinas ultrapassadas e defasadas, fora pessoas que conheço que sofrem muitas hiperglicemias porque usam NPH , inclusive irmãos da igreja que congregar, se quiserem mais provas e testemunhos tenho, basta me contatarem, se quiserem fazer experimento também estou à disposição para prova-los isso.

Como condição crônica, o DM tipo 1 exige do paciente o seguimento de um regime terapêutico e a sua coparticipação em cerca de 90% dos cuidados diários para a obtenção de um melhor controle metabólico. (52) Um bom controle glicêmico através de terapia intensiva com insulina pode reduzir a incidência ou a progressão de complicações diabéticas de longo prazo e de curto prazo.

Destaca-se que as insulinas análogas de ação prolongada apresentam diferenças estruturais, farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 2.418 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 947 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

Os participantes eram majoritariamente pessoas físicas, especialmente familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, do sexo feminino, autodeclarados brancos, entre 25 e 39 anos, provenientes das regiões sudeste do país e que ficaram sabendo da consulta pública por meio de redes sociais (tabelas 23 a 25).

Tabela 23 – Contribuições sobre experiência ou opinião da consulta pública Nº 81 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	2415
Paciente	938
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1166
Profissional de saúde	209
Interessado no tema	102
Pessoa jurídica	3



Tabela 24 - Características demográficas de todos os participantes da consulta pública Nº 81 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto	(%)
Sexo	1854	77
Feminino	561	23
Masculino		
Cor ou Etnia		
Amarelo	48	2
Branco	1525	63
Indígena	9	0
Pardo	709	29
Preto	124	5
Faixa etária		
Menor de 18 anos	63	3
18 a 24 anos	236	10
25 a 39 anos	1184	49
40 a 59 anos	806	33
60 anos ou mais	122	5
Regiões brasileiras		
Norte	56	2
Nordeste	331	14
Sul	308	13
Sudeste	1534	63
Centro-oeste	189	8
Como ficou sabendo?		
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	689	28
Associação/entidade de classe	210	9
Diário Oficial da União	9	0
E-mail	13	1
Site da CONITEC	33	1
Redes sociais	1402	58
Outro meio	62	3

Tabela 25 - Contribuições sobre experiência ou opinião da consulta pública Nº 81 de acordo com a concordância.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Quantidade	%
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	107	4
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	19	1
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	53	2
Discordo totalmente da recomendação preliminar	2239	93
Total	2418	100

Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 209 contribuições de profissionais de saúde que eram contrárias à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, foram consideradas somente 133, pois as demais estavam em branco ou duplicadas. As argumentações se basearam nos seguintes fundamentos: 1) menor risco de eventos hipoglicêmicos graves; 2) maior efetividade no controle glicêmico; 3)



menor variação glicêmica; 4) melhor qualidade de vida; 5) menor risco de complicações decorrentes do DM1; 6) redução de gastos médicos em médio e longo prazo; 7) redução de demandas pelos medicamentos por via judicial.

Tais contribuições podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

(...) na prática médica observamos e comprovamos que é verdadeira a estabilidade molecular, há diminuição importante das hipoglicemias, melhora do controle da doença, diminuição das complicações e melhora da qualidade de vida do paciente. Se o paciente tem menos complicações, o sistema de saúde consequentemente fica menos sobrecarregado c/ menos internações e procedimentos.

Sou endocrinologista e vejo na prática como as insulinas de ação prolongada são capazes de melhorar o controle glicêmico e a sobrevida dos pacientes com diabetes tipo 1. Os motivos dessa melhora são: redução de complicações da aplicação de insulina, como hipoglicemia e variabilidade glicêmica, melhor facilidade de aplicação e melhor aderência ao tratamento. Conseguir-se com isso reduzir complicações do DM1 e reduzir custos ao Estado. Lembrando ainda que a hipoglicemia é uma das complicações mais graves do DM1 e que pode inclusive levar a óbito.

Trabalho com uma grande clientela infanto juvenil diagnosticados como diabéticos tipo 1. O conforto proporcionado pela possibilidade de reduzir o número de aplicações não pode ser mensurado pelo custo financeiro, mas certamente trará benefícios como redução de complicações como hipoglicemia e a lipodistrofia, além do benefício psicológico em ter acesso as insulinas análogas, sem a necessidade do desgaste de uma ação judicial, e sempre que for observado a necessidade de mudança da medicação.

Além dessas argumentações, também foram identificadas manifestações sobre a necessidade de se oferecer a tecnologia apenas a quem dela se beneficiar, numa potencial incorporação:

Como endocrinologista, tenho experiência de avaliar vários pacientes com diabetes tipo 1 que se beneficiam dos análogos de insulina lenta, principalmente na redução dos episódios de hipoglicemia e redução da variabilidade glicêmica. Ainda não avaliado nos estudos, mas outro potencial de benefício é o tempo dentro das metas glicêmicas estabelecidas para cada paciente. Os estudos clínicos e de vida real, como fala o próprio relatório, têm suas limitações para avaliar esses pontos. Certamente, é necessária a discussão ou implementação de equipe multiprofissional e linha de cuidado específicas para diabetes tipo 1 para que o cuidado seja individualizado, tirando o máximo de potencial terapêutico das velhas e novas tecnologias.

Não foram recebidas contribuições de profissionais de saúde favoráveis à recomendação inicial da CONITEC.



Quanto a experiência de profissionais da saúde com a tecnologia avaliada, foram recebidas 146 contribuições contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Em síntese, como efeitos positivos das tecnologias, foram relatadas questões sobre: 1) possibilidade de apenas uma aplicação por dia; 2) estabilidade na biodisponibilidade do fármaco; 3) menor risco de eventos hipoglicêmicos; 4) maior efetividade no controle glicêmico; 5) melhor adesão ao tratamento pelos pacientes:

Como oferecem uma ação basal sem picos, favorece controle com menor variabilidade glicêmica, doses menores, menor incidência de hipoglicemias, acarretando outros benefícios como melhor adesão ao tratamento pelo menor número de aplicações.

Todas as medicações tem ação prolongada evitando assim que a criança ou adolescente com diabetes tipo 1 precise ficar aplicando várias vezes a insulina. Isso é um alívio para os pais também que não precisam deixar seus trabalhos para ficar indo aplicar insulina no filho que está na creche ou escola. Percebemos que reduz o risco de internação hospitalar, levando a mais gastos, além de reduzir a taxa de absenteísmo dos pais no trabalho.

Experiência como paciente

Houve 35 contribuições sobre experiências de pacientes que foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC. No entanto, foram excluídas 33 por estarem em branco. As argumentações se basearam, fundamentalmente, em 1) confiança no processo de avaliação; 2) risco de hipoglicemia

Se o órgão responsável acha por bem não ser favorável eu acredito que tenha razão para tal.

Insulina perigosa com possibilidade de hipoglicemia.

Sobre contribuições contrárias à recomendação inicial da CONITEC, foram identificadas 903 manifestações. Dessas, foram excluídas 272 por estarem em branco ou sem argumentação. As alegações são semelhantes às mencionadas pelos profissionais de saúde: 1) possibilidade de apenas uma aplicação por dia; 2) menor risco de eventos hipoglicêmicos; 3) maior efetividade no controle glicêmico; 4) melhor adesão ao tratamento pelos pacientes; 5) custo elevado para o paciente que já faz uso da tecnologia:

Meu tratamento era muito ruim com as atuais insulinas disponíveis no SUS, tive complicações, era hospitalizada facilmente, desde que mudei para as análogas as sequelas não pioraram e nunca mais fui hospitalizada, infelizmente o tratamento pesa no orçamento no meu caso recebi negativas no processo administrativo e judicial.



Tenho diabetes tipo 1 há 10 anos. Já usei outros tipo de insulina, mas meu controle passou a ser melhor, de fato, após o uso de insulinas análogas de ação prolongada. O uso deste tipo de insulina me ajudou a ter uma menor variação glicêmica, diminuiu a minha hemoglobina glicada e, conseqüentemente, meu risco de desenvolver algum tipo de complicação.

Conheço casos de pacientes que tiveram um melhor controle com este medicamento. Eu mesma estou querendo muito usar mais por falta de condições ainda não consegui, por isso para mim é super importante que o SUS disponibilize.

Sou dm 1, usei nph por anos, tendo hipoglicemia sérias, que só se resolveram quando iniciei o uso da lantus, e hoje em dia basaglar (mais barata).Durante uma época, tive de voltar para a nph por dificuldades financeiras, e as hipoglicemias voltaram, dificultando muito minha vida diária.Quando pude voltar para as análogas estabilizei-me novamente.Só quem já passou por isso sabe a verdade sobre os benefícios das insulinas análogas para o tratamento da DM1.

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Foram recebidas 1.166 contribuições de familiar, amigo ou cuidador de paciente, sendo 1.109 contrárias à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, foram consideradas somente 671, pois as demais estavam em branco ou duplicadas. As argumentações se basearam nos seguintes fundamentos: 1) eficácia; 2) segurança; 3) redução de crises de hipoglicemia; 4) melhor adesão ao tratamento; 5) melhor qualidade de vida; 6) melhor controle glicêmico; 6) evita sequelas; 7) redução de gastos para o sistema de saúde; 8) redução do número de ações judiciais; 9) preferencialmente para os casos mais graves e de difícil controle. Tais contribuições podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

Os análogos de ação prolongada, são seguros e melhoram a hemoglobina-glicada, impedem a hipoglicemia, visto que têm estabilidade e não picos impulsos!! Com apenas uma aplicação diária diminui as dores de aplicações (principalmente em crianças) e admitem mais usuários e adeptos pela segurança e eficácia que têm. Podemos confirmar reduz os gastos do SUS como: amputações, retinopatia, neuropatias... além dos gastos para uma pessoa incapaz de trabalhar. São esses e mais outros os motivos a recomendação desses análogos.

A insulina de longa duração evita casos de hipoglicemias, melhora a adesão ao tratamento, evita lipodistrofia, assim é muito importante para evitar sequelas.

As análogas são de grande importância sim para o melhor controle da glicemia e redução de hipoglicemias. Como mãe de um DM1 de 5 anos, percebi nitidamente a diferença e a segurança quando mudamos da NPH para as análogas. Qualidade no tratamento e qualidade de vida para meu filho que desenvolveu uma doença, não por maus cuidados ou por descaso, mas por uma condição acima de nosso controle e compreensão.



Foram recebidas 57 contribuições de familiar, amigo ou cuidador de paciente que eram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC. Contudo, ao se avaliar o teor de seus motivos, observa-se que essas contribuições são desfavoráveis à recomendação preliminar da CONITEC, exceto duas contribuições. Os motivos apresentados são convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas. As duas contribuições favoráveis argumentaram sobre a precisão dos dados e a existência de outras opções terapêuticas. Tais contribuições podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

As informações não são precisas.

Existem melhores opções.

Quanto a experiência com a tecnologia avaliada, foram recebidas 713 contribuições de familiar, amigo ou cuidador de paciente, que eram contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Os efeitos positivos identificados foram categorizados de acordo com as ideias centrais em: 1) melhor controle glicêmico; 2) relacionado às insulinas rápidas e ultrarrápidas; 3) maior comodidade com o tratamento; 4) melhor adesão ao tratamento; 5) redução do número de hipoglicemias; 6) melhor qualidade de vida. Tais contribuições podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

Resposta mais rápida no caso da humalog quando e hiperglicemia, e a lantus ele só precisa de utilizar 2 vezes ao dia (...)

Hj fazemos tratamento de contagem de carboidratos e a Humalog é uma insulina de ação ultrarrápida, com este tratamento evitamos problemas futuros de glicemias descompensadas ao longo da vida gera inúmeros problemas para um DM1!!!

Sem picos de ação durante o dia, o que ajuda na prevenção de hipoglicemia (a qual pode levar à morte caso o quadro não seja revertido há tempo). Menos aplicações, já que tem o tempo de ação maior no organismo e é necessário aplicar apenas uma vez ao dia.

Redução de hipoglicemias, oscilações glicêmicas (picos e vales) e tempo na meta (alvo glicêmico fixado pelo médico, que representa o tempo em que a glicemia se mantém estável e dentro do controle planejado: no meu caso seria entre 70 mg/dl e 120 mg/dl); Exame de hemoglobina glicada dentro da meta estabelecida, evitando complicações futuras; Ajuda a pessoa com diabetes a viver melhor e sem medo de ter um mal súbito; Mantém a pessoa como trabalhador ativo no mercado; Evita gastos previdenciários, em caso de afastamento do trabalho.



Os efeitos negativos identificados foram categorizados de acordo com as ideias centrais em: 1) alto preço das insulinas análogas de ação prolongada; 2) relacionado às insulinas rápidas e ultrarrápidas; 3) ausência de efeitos negativos; 4) não ser fornecida no SUS; 5) risco de hipoglicemia noturna ou severa; 6) as insulinas análogas de ação prolongada são mais doloridas. Tais contribuições podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

A insulina Humalog, insulinas de ação rápida, são muito caras para serem compradas, isso impossibilita de todos terem acesso ao melhor tratamento!

Não tem duração de 24h. Necessidade de alimentação a cada 3h para evitar hipoglicemia, picos de ação da insulina gerando queda brusca e hipoglicemia, se reduz a dose, em parte do tempo a glicemia sobe e de repente, queda brusca, tem que ter horários corretos de alimentação para evitar hipoglicemia. Todas as hipoglicemias com esses medicamentos eram severas e com necessidade de muito carboidrato para correção.

Basaglar: No início ela age mais fortemente e depois vai ficando fraca causando oscilações na glicemia. Tresiba: nenhum.

Preço alto, inviabilizando adesão de muitos pacientes carentes.

Quanto a experiência com a tecnologia avaliada, foram recebidas 25 contribuições de familiar, amigo ou cuidador de paciente, que eram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC. Contudo, ao se avaliar o teor de seus motivos, observa-se que essas contribuições são desfavoráveis à recomendação da CONITEC, e os motivos apresentados são convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas acima.

Foram recebidas 44 contribuições sobre experiências de familiar, amigo ou cuidador de paciente, com outras tecnologias, todas foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Essas contribuições foram categorizadas de acordo com as ideias centrais e com a tecnologia considerada:

1) Sensor FreeStyle Libre, medidor de glicemia do líquido intersticial.

A possibilidade de medir a glicemia sem furar os dedos todo o tempo e pode verificar a tendência de alta ou queda da glicose. Por poder medir na madrugada ou em qualquer lugar, descobrindo hipoglicemias assintomáticas sem ter que parar tudo para fazer o dextro.

2) Bomba de infusão de insulina.

Ela nos mantém alerta de qnd a Glicemia esta alta, porém tbm qnd está baixando, mas sempre impedindo de ocorrer uma hipoglicemia Tbm liberar insulina de pouca quantidade pra ã permitir q o paciente passe mal.



Mais precisão no cálculo das unidades de insulina a serem ministradas.

Controle glicêmico infinitamente melhor, queda drástica nos episódios de hipoglicemia, maior liberdade no tratamento, diminuição da dor na aplicação da insulina, melhor integração social, ótimos controles nos exames de fundo de olho, função dos rins, e hemoglobina glicada abaixo de 7.1%.

#alergia ao adesivo do sensor na época do verão. #carregar 24 h um aparelho junto ao corpo.

3) Hipoglicemiantes orais.

Insulinas NPH e regular são boas para o tratamento de diabetes tipo 2 Metformina auxilia no tratamento da minha filha, impede que o corpo dela crie resistência, resistência que o corpo dela criou por causa do tratamento com as insulinas a cima.

Não controlou, porém, não deixou extrapolar.

Não tenho nen específico de efeitos negativos, pelo contrário todos os medicamentos que eu perigo no posto se Saúde da minha cidade. mi sinto bem.

Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

Foram recebidas 102 opiniões de pessoas interessadas no tema, destas 96 contrárias à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, foram consideradas somente 31, pois as demais estavam em branco ou duplicadas. As argumentações se basearam nos seguintes fundamentos: 1) melhor controle glicêmico; 2) redução de crises de hipoglicemia; 3) melhora na qualidade de vida; 4) redução de gastos médicos em médio e longo prazo; 5) é um direito do paciente. Tais contribuições podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

O controle glicêmico é muito melhor, com menos episódios de hipoglicemia.

Há evidências que melhorar sim a qualidade de vida desses pacientes portadores desse tipo de Diabetes com a aplicação da tal insulina.

Os brasileiros têm direito a saúde e de acordo com o que pagamos de imposto, devemos ter acesso ao que tem de MELHOR. A diabetes é uma doença que causa muitas consequências aos pacientes e que encarecem o sistema de saúde se não há prevenção e acesso as melhores insulinas. Com acesso a insulinas de última geração estaremos economizando com atendimentos médicos, internamentos, exames e hemodiálises.

Discordo, pois, sei da necessidade dos diabéticos em melhorar seu tratamento para conseguir viver melhor, é sei que as insulinas análogas de ação prolongada ajudam e muito num bom tratamento, glicemias mais estáveis e controladas, sem dificuldades para manter uma boa glicada e evitar as complicações de hipoglicemias e hiperglicemias, e as sequelas que podem surgir devido ao mal controle da glicemia usando insulinas menos eficazes.



Foram recebidas seis contribuições de pessoas interessadas no tema, que eram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, no entanto apenas uma apresentou os seus argumentos:

Concordo, pelo fato de que as incorporações dos produtos em questão não incorreriam em resultados efetivos significativos e gerariam um impacto considerável no orçamento do SUS.

Experiência como pessoa jurídica

Foram recebidas três contribuições de pessoa jurídica, sendo duas contrárias à recomendação inicial da CONITEC. As argumentações se basearam em informações sobre o Protocolo do diabetes tipo 1 da SES/SP e sobre a redução de crises de hipoglicemia:

Trabalhamos diretamente na ponta com os pacientes e é de fácil observação, pois os pacientes que utilizam insulinas análogas não apresentam crises de hipoglicemia, evitando assim diversas complicações como até convulsões.

A Secretaria Estadual de Saúde (SES/SP) informou que disponibiliza as insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento do DMI para os pacientes que preencham os seguintes critérios:

Pacientes com DMI, após falha com o uso de esquemas prévios de insulinoterapia com NPH e mediante apresentação de relatório médico relatando sinais e sintomas de hipoglicemia, descrevendo quadros de hipoglicemia grave, hipoglicemia leve ou moderada frequente, hipoglicemia noturna frequente e/ou perda da percepção da hipoglicemia. Deste modo, há uma sequência de terapia insulínica no DMI através da terapia basal bolus: primeiro com insulina humana NPH associado ao análogo de insulina de rápida ação, se persistirem as hipoglicemias a segunda linha de tratamento será análogo de rápida ação associado ao análogo de longa ação e somente após terapia otimizada, se persistirem hipoglicemias noturnas ou graves, há indicativo de bomba de infusão de insulina.

A contribuição favorável à recomendação inicial da CONITEC, não apresentou nenhum argumento.

Sobre os efeitos positivos das tecnologias avaliadas os argumentos foram em relação à redução do número de hipoglicemia e sobre a incorporação no SUS das insulinas de ação rápida.

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do DMI atualizado recentemente, na ocasião da incorporação da insulina análoga de ação rápida no SUS já demonstrou que as mesmas reduzem o risco de hipoglicemias graves e noturnas, em comparação com a insulina humana regular.



Os produtos não causam hipoglicemia.

Sobre os efeitos negativos, as contribuições mencionaram o alto custo e impacto orçamentário.

8.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública foram discutidas questões sobre: 1) a necessidade de avaliar o uso de caneta aplicadora, incorporada recentemente, em pacientes que utilizem insulina humana NPH; 2) a apresentação de análise de impacto orçamentário considerando o preço do aplicador para a insulina humana NPH (conforme apresentado no item 8.1); 3) os processos de ação judicial desses medicamentos.

Dessa forma, o plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.



9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 75ª reunião ordinária do plenário do dia 13/03/2019 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, condicionada ao custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH na apresentação de tubete com sistema aplicador e mediante protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Considerou-se que as insulinas análogas de ação prolongada apresentam eficácia e segurança semelhantes a insulina humana NPH, mas apresentam custos elevados a ponto de comprometer a sustentabilidade do SUS. Dessa forma, a incorporação das insulinas análogas de ação prolongada é mediante custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH (tubete com sistema aplicador) e vinculada ao protocolo clínico e diretrizes terapêutica.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 429/2019.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 19, DE 27 DE MARÇO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporada insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, condicionada ao custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH na apresentação de tubete com sistema aplicador e mediante protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO



11. 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/0DAF/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, Wojtuszczyz 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. Food and Drug Administration F. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention [Internet]. 2008 [cited 2019 Feb 5]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
47. Heller S, Mathieu C, Kapur R, Wolden ML, Zinman B. Research: Complications A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. Diabet Med [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 31];33:478–87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064738/pdf/DME-33-478.pdf>
48. Home PD, Meneghini L, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Christensen TE, et al. Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with Type 1 diabetes. Diabet Med [Internet]. 2012 [cited 2019 Jan 31];29(6):716–20. Available from:



http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_

49. Lecumberri E, Ortega M, Iturregui M, Quesada JA, Vázquez C, Orozco D. Quality-of-life and treatment satisfaction in actual clinical practice of patients with Type 1 diabetes mellitus (T1DM) and hypoglycemia treated with insulin degludec. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. 2018 Jun 3 [cited 2019 Jan 31];34(6):1053–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300101>
50. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA* [Internet]. 2017 Jul 4 [cited 2019 Feb 5];318(1):33. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.7115>
51. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2019 Feb 5];16(3):164–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pedi.12263>
52. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *The Lancet* [Internet]. 2012 Apr 21 [cited 2019 Feb 5];379(9825):1489–97. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612602049>
53. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN[®] Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2019 Feb 5];30(11):1293–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dme.12243>
54. Siegmund T, Tentolouris N, Sørensen J, Knudsen T, Annunziata Lapolla J, Prager R, et al. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes: 2017 [cited 2019 Jan 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836866/pdf/DOM-20-689.pdf>
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. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Endpoints in Phase 3a Trials. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2019 Jan 31];5(2):435–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081590>
57. Pieber TR, Treichel H-C, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall M-A, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2019 Feb 5];24(6):635–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2007.02113.x>
58. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Nørgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2019 Feb 5];2(7):553–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858714700737>



59. Pscherer S, Kostev K, Dippel FW, Rathmann W. Fracture risk in patients with type 2 diabetes under different antidiabetic treatment regimens: a retrospective database analysis in primary care. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 5];9:17–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26929655>
60. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* [Internet]. 2018 Jul 3 [cited 2019 Feb 5];320(1):53. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.7993>
61. Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S, Dain M-P, Mullins P, Riddle M. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *Journal of Diabetes and its Complications* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2019 Feb 5];28(5):742–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872714001184>
62. 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 Mar [cited 2018 Oct 25];31(3):562–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28040350>
63. 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* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 29];13(4):e0194801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29649221>
64. 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.
65. Strandberg AY, Khanfir H, Mäkimmattila S, Saukkonen T, Strandberg TE, Hoti F. Insulins NPH, glargine, and detemir, and risk of severe hypoglycemia among working-age adults*. *Annals of Medicine* [Internet]. 2017;49(4):357–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2016.1278302>
66. Marra LP, Araújo VE, Oliveira GCC, Diniz LM, Guerra AA, De Assis Acurcio F, et al. The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with Type i diabetes in Brazil: Findings and implications. *Future Virology*. 2017;12(9).
67. Mendes ABV, Fittipaldi JAS, Neves RCS, Chacra AR, Moreira ED. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetologica* [Internet]. 2010 Jun 5 [cited 2019 Feb 5];47(2):137–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00592-009-0138-z>
68. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2019 Feb 5];13(7):385–99. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrendo.2017.39>
69. Veroniki AA, Straus SE, Ashoor HM, Hamid JS, Yu C, Tricco AC. Safety and effectiveness of long-acting versus intermediate-acting insulin for patients with type 1 diabetes: protocol for a systematic review and individual patient data network meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2019 Feb 5];5(12):e010160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719325>



70. Ji L, Zhang P, Zhu D, Lu J, Guo X, Wu Y, et al. Comparative effectiveness and safety of different basal insulins in a real-world setting. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Jan 29];19(8):1116–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28230322>
71. Laranjeira FO. Avaliação das tecnologias disponíveis para diabetes tipo 1 no Brasil: efetividade, impacto orçamentário e custo-efetividade. 2017.
72. 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>
73. 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>
74. 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>
75. Hagemeyer 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.
76. 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).
77. 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>
78. 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.
79. 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>
80. Russell-Jones D, Gall M-A, Niemyer 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.
81. 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.
82. 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>

83. 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.
84. 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).
85. 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.
86. 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).
87. Nisbett RE WT. O efeito halo: Evidência de alteração inconsciente de julgamento . *Jornal de Personalidade e Psicologia Social* . 1977;35:250–6.



APÊNDICE 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 1") 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 'lantus 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 actraphan hm' OR 'insulin actraphane hm' OR 'insulin actraphane hm 10 90' OR 'insulin actraphane hm 20 80' OR 'insulin actraphane hm 30 70' OR 'insulin actraphane hm 40 60' OR 'insulin actraphane hm 50 50' OR 'insulin insulatard nph nordisk' OR 'insulin mixtard 10 hm' OR 'insulin mixtard 15 85 human' OR 'insulin mixtard 20 hm' OR 'insulin mixtard 30 70 human' OR 'insulin mixtard 30 hm' OR 'insulin mixtard 40 hm' OR 'insulin mixtard 50 50 hm' OR 'insulin mixtard 50 50 human' OR 'insulin mixtard 50 hm' OR 'insulin novo nordisk mixtard hm 15 85' OR 'insulin novo nordisk mixtard hm 30 70' OR 'insulin novo nordisk mixtard hm 50 50' OR 'insulin novo nordisk monotard hm' OR 'insulin plus protamine 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" 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" or " Insulin, Isophane" or "Isophane Insulin" or " Neutral Protamine Hagedorn Insulin")	12



APÊNDICE II

Tabela 26. 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.
CrITÉRIOS de exclusão	(1) Deg junto com ADO, (2) Deg injetado três vezes por semana, (3) relatos curtos, cartas aos editores , resumos ou anais de reuniões científicas.
Total de participantes	2.342
Intervenção e comparadores	Deg vs Gla
Duração da intervenção	12 semanas à 2 anos
Desfechos	1- Eficácia: alteração nos níveis de HbA1c e glicemia em jejum desde o início até o final do estudo e a proporção de pacientes que atingiram níveis de HbA1c <7%. 2- Segurança: eventos adversos, hipoglicemia e peso corporal. Mesmos critérios de hipoglicemia utilizados para todos os estudos incluídos: evento sintomático ou assintomático com glicose plasmática <3,1 mmol / L (56 mg / dL).
Local dos estudos incluídos	NR
Qualidade dos estudos incluídos	Avaliada usando a escala de Jadad: todos os estudos incluídos foram de alta qualidade. Viés de publicação identificado com base nos gráficos de funil assimétricos.
Limitações	A maioria dos estudos incluídos teve auto-relato de episódios hipoglicêmicos; A definição de hipoglicemia utilizada é diferente da Agência Europeia de Medicamentos e da Associação Americana de Diabetes. Existência de viés de publicação.



Financiamento/ apoio	National Clinical Key Specialty Construction Project of China (no. (2013)544) and Clinical Research Center Project of the Department of Science and Technology of Guizhou Province (no. (2017)5405).
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Almeida et al. (2018)
Delineamento	RS
N estudos incluídos/ delineamento	4 coortes e 4 ECR
Período da busca	Até janeiro de 2017
População	Pacientes com DM1
Crítérios de exclusão	Estudos que não relatasse QV como desfecho primário, estudos com hipoglicemiantes orais concomitantes à insulina em pacientes com DM1, bem como estudos com uma amostra de 30 indivíduos ou menos ou que tiveram seguimento tempo de inferior a 4 semanas
Total de participantes	2.652
Intervenção e comparadores	Gla vs NPH
Duração da intervenção	7 à 24 meses
Desfechos	Níveis de HbA1c, episódios de hipoglicemia e qualidade de vida.
Local dos estudos incluídos	Finlândia, Inglaterra, Itália, USA, Italy, 12 países europeus.
Qualidade dos estudos incluídos	Escala Newcastle–Ottawa para estudos observacionais: qualidade moderado; Ferramenta da Cochrane de risco de viés para os ECR: baixa qualidade 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.
CrITÉRIOS de exclusão	Estudos com pré-misturas de insulinas, com seguimento inferior à 4 semanas, estudos com crianças e grávidas, com DM1 e DM2 agrupado, estudos cross-over,
Total de participantes	11.083
Intervenção e comparadores	Gla, Det, Deg e NPH
Duração da intervenção	4 à 52 semanas
Desfechos	Controle 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.
CrITÉRIOS de exclusão	Estudos com período de acompanhamento inferior a 16 semanas.



Total de participantes	1.801
Intervenção e comparadores	Deg vs Gla
Duração da intervenção	16 à 104 semanas
Desfechos	-Segurança: Hipoglicemia confirmada, episódios hipoglicêmicos totais, noturnos e graves, eventos adversos, eventos adversos, mortalidade total e os principais eventos cardiovasculares adversos. -Eficácia: alteração de HbA1c e glicose plasmática em jejum.
Local dos estudos incluídos	NR
Qualidade dos estudos incluídos	Ferramenta da Cochrane de risco de viés.
Limitações	A maioria dos estudos era aberto e financiado pelos fabricantes. Os critérios usados para a definição de hipoglicemia não foram totalmente consistentes entre os estudos. Houve considerável heterogeneidade nas análises para vários desfechos, que não pôde ser totalmente explicado pelas análises de subgrupos realizadas.
Financiamento/ apoio	National Foundation of China (No. 81600312) Natural Science
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Silva et al. (2018)
Delineamento	RS e metanálise
N estudos incluídos/ delineamento	8 coortes
Período da busca	Até agosto de 2017
População	Pacientes com DM1, que utilizavam glargina ou detemir, em estudos de coorte e registros de bases de dados para os desfechos de efetividade e segurança.
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.
Critérios de exclusão	Estudos que avaliaram comparação de dose, métodos de intervenção; pacientes gestantes, protocolos clínicos, revisões, relato de casos, estudo em animais, estudo in vitro, estudos farmacodinâmico e/ou farmacocinético, estudos que avaliaram DM2, estudos que avaliaram terapias orais concomitantes à terapia com insulinas para DM1, estudos que avaliaram uma amostra igual ou inferior a 30 participantes ou tiveram tempo de seguimento inferior a quatro semanas.
Total de participantes	11.426
Intervenção e comparadores	Gla vs NPH
Duração da intervenção	6 à 54 meses



Desfechos	Níveis de HbA1c, Glicemia Capilar ou Plasmática em jejum, episódios de hipoglicemia grave, Índice de Massa Corporal (IMC), ganho de peso e o surgimento de reações adversas.
Local dos estudos incluídos	EUA, Japão, Alemanha, Finlândia, Noruega e Suécia.
Qualidade dos estudos incluídos	Escala Newcastle-Ottawa: qualidade moderada. Gráfico de funil assimétrico: ausência de viés de publicação.
Limitações	Viés de seleção intrínseco aos estudos observacionais e a fatores de confusão não controlados. Alguns estudos não apresentaram informações completas e precisas, e alta heterogeneidade.
Financiamento/apoio	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ)
Conflito de interesses	Não
Autor (data)	Tricco et al. (2014)
Delineamento	RS e metanálise em rede
N estudos incluídos/delineamento	27 ECR, 1 coorte, 10 estudos de custo-efetividade e 1 resumo de conferência.
Período da busca	Até janeiro de 2013
População	Adultos com DM1, que utilizavam análogos de insulina de ação prolongada (glargina ou detemir) comparados entre si ou com insulina NPH.
Critérios de exclusão	Estudos com insulina pré-misturada.
Total de participantes	7.496
Intervenção e comparadores	Gla, Det, e NPH
Duração da intervenção	4 à 104 semanas
Desfechos	Níveis de HbA1c, hipoglicemia grave, hiperglicemia grave, ganho de peso, qualidade de vida, complicações, complicações macrovasculares, mortalidade por todas as causas, incidência de câncer e custo-efetividade.
Local dos estudos incluídos	Áustria, Finlândia, Alemanha, Itália, Noruega, Polônia, Suíça, Bélgica, França, Holanda, Suécia, Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia, Suíça, França, Bélgica, Luxemburgo, Noruega, Argentina, Austrália, Áustria, Brasil, Canadá, Croácia Dinamarca, Finlândia, França, Irlanda, Israel, Noruega, Polônia, Rússia, África do Sul, Espanha, Reino Unido e EUA.



Qualidade dos estudos incluídos	Ferramenta da Cochrane de risco de viés (para os ECRs), Escala Newcastle-Ottawa (para as coortes), ferramenta de Drummond (para os estudos de custo-efetividade). A maioria teve o risco de viés incertos
Limitações	Foi excluído um ECR escrito em japonês. Alguns desfechos, como retinopatia e qualidade de vida, foram extraídos de um único estudo.
Financiamento/apoio	Canadian Institutes for Health Research/Drug Safety and Effectiveness Network (CIHR/DSEN).
Conflito de interesses	Não



APÊNDICE III

Quadro 3. Estudos excluídos após leitura do artigo completo.

Autor (ano)	Motivo
Caires et al. 2014(72)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Frier et al. 2013(73)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Garg et al. 2010(74)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Hagenmeyer et al. 2009 (75)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Laranjeiras et al. 2018(76)	Não apresenta o dado separado por tipo de insulina.
Monami et al. 2009(64)	Não apresenta o dado separado por tipo de diabetes.
Monani et al. 2013(77)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Mullins et al. 2007(78)	Não é RS
Polonsky et al. 2017(79)	Não é RS
Ratner et al. 2013(55)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Russel-Jones et al. 2015(80)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Sanches et al. 2011(81)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Singh et al. 2009(82)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Szypowska et al. 2011(83)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Vardi et al. 2008(84)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais
Wang et al. 2012(85)	Não é RS
Warren et al. 2004(86)	Estudos incluídos em outras revisões mais atuais