

Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 949

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

2024 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Instituto Nacional de Cardiologia – NATS/INC

Marisa Santos

Milene R. da Costa

Ricardo Fernandes

Revisão Técnica

Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Denis Satoshi Komoda

Luciana Costa Xavier

Perspectiva do Paciente

Coordenação de Incorporação de tecnologias – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública

Coordenação de Incorporação de tecnologias – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Coordenação

Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier

Priscila Gebrim Louly

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos

submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preços unitários estimados para as insulina regular e análogos de insulina de ação rápida.....	38
Tabela 2. Custos médios anuais por paciente.....	39
Tabela 3. Resultados da análise de custo-minimização	39
Tabela 4. População elegível ao uso de insulinas no horizonte temporal da análise (2025 a 2029).....	40
Tabela 5. Preços unitários estimados para as insulina regular e análogos de insulina de ação rápida.....	40
Tabela 6. Custos médios anuais por paciente.....	41
Tabela 7. Impacto orçamentário total nos cenários com e sem análogos de insulina.	41
Tabela 8. Impacto orçamentário incremental total em cinco anos por tipo de análogo de insulina.	41
Tabela 9. Impacto orçamentário incremental total em cinco anos por tipo de análogo de insulina no cenário alternativo.	42
Tabela 10. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 62/2024 - Insulinas análogas de ação rápida para tratamento do diabetes mellitus tipo 2, outubro de 2024, Brasil.	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais diferenças das insulinas análogas de ação rápida.....	19
Quadro 2. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa.	26
Quadro 3. Estratégias de busca.....	27
Quadro 4. Características do modelo de análise de custo-minimização.	36
Quadro 5: Medicamentos potenciais para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, com atuação rápida.	44
Quadro 6. Argumentos favoráveis à incorporação das insulinas análogas de ação rápida para tratamento do diabetes mellitus tipo 2, presentes nas contribuições recebidas na CP nº 62/2024.	50
Quadro 7. Aspectos relativos aos efeitos positivos e facilidades das tecnologias avaliadas.....	52
Quadro 8. Efeitos positivos e efeitos negativos de outras tecnologias citadas pelos respondentes.	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Projeção da prevalência global de diabetes mellitus tipos 1 e 2 até o ano de 2050.	15
Figura 2. Fluxograma para uso de insulinas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde.....	17
Figura 3. Tipos de insulinas e análogos de insulina de acordo com a sua duração de ação.....	18
Figura 4. Estrutura de aminoácidos dos análogos de insulina de ação rápida	19
Figura 5. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.	28
Figura 6. Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida versus insulina regular para o desfecho mudança nos níveis de hemoglobina glicada.	30
Figura 7. Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida versus insulina regular para o desfecho episódios de hipoglicemia não grave.....	31
Figura 8. Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida versus insulina regular para o desfecho morte por qualquer causa.	33
Figura 9. Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho mudanças nos níveis de hemoglobina glicada.....	34
Figura 10. Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia total.	35
Figura 11. Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia noturna.....	35
Figura 12. Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia grave.....	36

Figura 13. Árvore de decisão representando os desfechos de hipoglicemia grave para os tratamentos em comparação.	38
Figura 14. Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.	54

Sumário

1 APRESENTAÇÃO	10
2 CONFLITOS DE INTERESSE	10
3 RESUMO EXECUTIVO	11
4 INTRODUÇÃO	14
4.1 Diabetes mellitus tipo 2	14
4.2 Tratamento do diabetes mellitus tipo 2.....	15
5 TECNOLOGIA.....	17
5.1.1 Ficha técnica – Insulina asparte	20
5.1.2 Ficha técnica – Insulina lispro.....	22
5.1.3 Ficha técnica – Insulina glulisina	24
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	26
6.1 Resultados da busca.....	27
6.2 Descrição dos estudos selecionados	28
7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA	36
7.1 Avaliação econômica.....	36
7.1.1 População-alvo.....	37
7.1.2 Perspectiva.....	37
7.1.3 Horizonte temporal.....	37
7.1.4 Taxa de desconto	37
7.1.5 Abordagem analítica	37
7.1.6 Medidas de eficácia	38
7.1.8 Estimativa de recursos e custos.....	38
7.1.9 Resultados.....	39
7.2 Impacto Orçamentário	39
7.2.1 População elegível	39
7.2.2 <i>Market share</i>	40
7.2.3 Custos.....	40
7.2.4 Resultados.....	41
8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	43
9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	44
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	45
12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	47
13. CONSULTA PÚBLICA.....	48
13.1 Contribuições técnico-científicas	58

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	60
15. DECISÃO.....	61
16. REFERÊNCIAS	61
APÊNDICE.....	63

1 APRESENTAÇÃO

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

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

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Insulinas análogas de ação rápida (asparte, lispro e glulisina)

Indicação: Diabetes mellitus tipo 2

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

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

Pergunta: As insulinas análogas de ação rápida (asparte, lispro e glulisina) são eficazes, seguras e custo-efetivas para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, quando comparadas à insulina humana regular?

Evidências clínicas: Foi realizada busca na literatura a fim de identificar revisões sistemáticas com metanálise comparando a eficácia das insulinas de ação rápida. Foram selecionadas duas revisões sistemáticas com metanálise, uma da Cochrane, publicada em 2018, e outra mais recente publicada em 2021. Não foi verificada diferença entre os análogos de insulina de ação rápida e a insulina regular quanto à mudança nos níveis de hemoglobina glicada, ocorrência de hipoglicemia total, grave ou noturna. A qualidade da evidência foi classificada como moderada para o desfecho morte por todas as causas, baixa para os desfechos hipoglicemia grave e hemoglobina glicada e muito baixa para os eventos adversos.

Avaliação econômica: Frente à ausência de benefícios adicionais em relação à insulina regular, foi realizada análise de custo-minimização sobre a incorporação das insulinas análogas asparte, lispro e glulisina. As insulinas análogas apresentam maior custo comparativamente à regular (R\$ 1,53 por paciente/ano).

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário foi realizada considerando-se um *market share* de 30% no primeiro ano de incorporação, 50% no segundo ano e 85% a partir do terceiro ano de incorporação. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos considerando a insulina regular como cenário referência foi de R\$ 5.396.800,18. Considerando-se um cenário alternativo em que o *market share* dos análogos seria de 90% no primeiro ano e 100% nos demais, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 7.792.164,01.

Recomendações de outras agências de ATS: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda considerar como alternativa à insulina regular, o uso de análogos de ação nas seguintes situações: pacientes que preferem injetar a insulina imediatamente antes da refeição, ou quando a hipoglicemia é um

problema, ou glicemia aumenta de forma marcante após as refeições. A *Canada's Drug Agency* (CAD-AMC) recomenda que em pacientes com DM2 a insulina regular deve ser a primeira escolha. Declara ainda que apesar da evidência ser limitada e inconsistente, pacientes que experimentam hipoglicemia significativa durante o uso de insulina regular podem se beneficiar dos análogos de insulina de ação rápida.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi identificada uma tecnologia potencial para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, de ação rápida. Afrezza® é uma insulina para inalação de ação rápida indicada para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 1 e 2. Esta tecnologia possui registro sanitário na Anvisa e FDA e não foi avaliada pelas agências de ATS, NICE e CAD-AMC.

Considerações finais: Os análogos de insulina de ação rápida apresentam mesma eficácia e maior custo comparados à insulina regular. No entanto, ressalta-se que, de acordo com os dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, os análogos de insulina na apresentação 100 UI/ml tubete 3 ml possuem o mesmo preço unitário da insulina regular na mesma apresentação. O maior custo observado resultou do fato de que no cálculo do custo do tratamento com a insulina regular considerou-se que 30% das dispensações seriam de apresentação 100 UI/ml frasco 10 ml, cujo preço por UI é inferior ao da apresentação de 3 ml.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 56 de 2024 esteve aberta durante o período de 25 a 29 de julho do mesmo ano e recebeu 127 inscrições. A representante suplente, de 61 anos, por não ter alcançado o controle glicêmico adequado apenas com metformina, iniciou a insulino terapia com degludeca (ação prolongada) e asparte (ação rápida). Relatou que o tratamento com as insulinas contribuiu positivamente para a qualidade da sua alimentação, estabilizou a doença, diminuiu a HbA de 6,5% para 5,8% e melhorou os índices de colesterol e triglicerídeos. Já apresentou dois eventos de hipoglicemia, mas considera que eles ocorreram por um erro de cálculo do tempo de digestão da asparte. Ao iniciar o uso da insulina de ação rápida, apresentou reação adversa nos três primeiros dias, com sintomas semelhantes aos de ansiedade. Geralmente recorre a seis doses de insulina rápida por dia. Essa quantidade pode variar até oito doses, considerando que eventualmente sai da dieta.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do comitê de medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos análogos de insulina de ação rápida asparte, lispro e glulisina para o tratamento de pacientes adultos com DM2. A inclusão de análogos de insulina de ação rápida tem como objetivo ampliar as opções disponíveis para o tratamento da DM2 a fim de reduzir os riscos potenciais de desabastecimento de insulina regular humana no SUS.

Consulta Pública: Na consulta pública em tela, 99% dos respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação das tecnologias avaliadas, fazendo referência aos seguintes aspectos: efetividade, qualidade de vida, comodidade de uso e diminuição na ocorrência de complicações clínicas. Esses elementos também figuraram enquanto facilidades, assim como a rapidez de início e duração da ação e segurança; ao passo que o acesso e o risco de hipoglicemias seriam as principais dificuldades. Quanto à experiência com outras tecnologias, destacaram-se como efeitos positivos o acesso via SUS, os ganhos em sobrevida e qualidade de vida e a comodidade de uso. A menor efetividade, os eventos adversos, a ocorrência de complicações clínicas e piora da adesão e da qualidade de vida emergiram como os principais efeitos negativos. Foram recebidas sete contribuições técnico-científicas enviadas por profissionais de saúde, sociedades médicas, empresas e secretarias estaduais de saúde, todas foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec de incorporar os análogos de insulina de ação rápida para pacientes com DM2. A Sociedade Brasileira de Diabetes sugeriu que os análogos sejam disponibilizados para os pacientes que mais se beneficiariam dos análogos, como pacientes com pior controle da glicemia pós-prandial ou com grande variabilidade glicêmica, pacientes com hipoglicemias noturnas e graves ou com IMC < 30 kg/m², dentre outros. As contribuições de secretarias estaduais de saúde destacaram a importância da incorporação dos análogos de ação rápida e relataram que atualmente atendem a grande número de demandas judiciais para estas insulinas.

Recomendação Final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de novembro de 2024, deliberaram por unanimidade dos presentes pela recomendação favorável à incorporação dos análogos de insulina de ação rápida para tratamento do diabetes tipo 2, desde que se respeitem os seguintes critérios: estabilidade das parcerias produtivas e a inserção gradual na rede, a fim de viabilizar ações de planejamento e critérios para a dispensação preconizados pelo Ministério da Saúde. A incorporação das insulinas análogas de ação rápida tem como objetivo ampliar o leque terapêutico para os pacientes com diabetes tipo 2, frente a riscos potenciais de desabastecimento de insulina regular humana no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 946/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os análogos de insulina de ação rápida para tratamento do diabetes mellitus tipo 2, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União, número 230, Seção 1, página 233, em 29 de novembro de 2024.

Compêndio econômico:

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço de compras públicas	Insulina regular 100 UI/ml 10 ml: R\$ 15,96 Insulina regular 100 UI/ml 3 ml: R\$ 16,47 Asparte 100 UI/ml 3 ml: R\$ 16,47 Glulisina 100 UI/ml 3 ml: R\$ 16,47 Lispro 100 UI/ml 3 ml: R\$ 16,47
Custo médio anual por paciente	Insulina regular: R\$ 163,17 Asparte: R\$ 164,70 Glulisina: R\$ 164,70 Lispro: R\$ 164,70
População estimada	Número médio de pacientes tratados ao ano: 1.037.965
Impacto orçamentário	R\$ 444.802,37 no Ano 1 a R\$ 1.441.130,86 no Ano 5. Total em 5 anos R\$ 5.396.800,18

4 INTRODUÇÃO

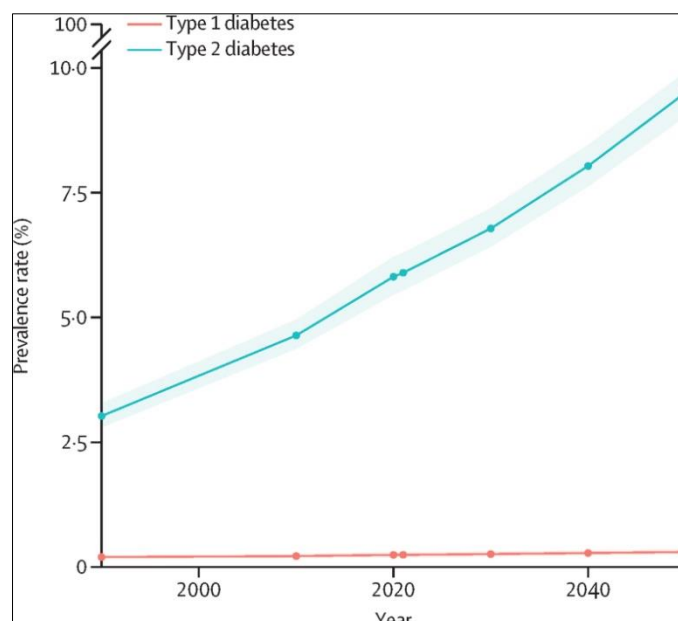
4.1 Diabetes mellitus tipo 2

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

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

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

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



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

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

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

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

4.2 Tratamento do diabetes mellitus tipo 2

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

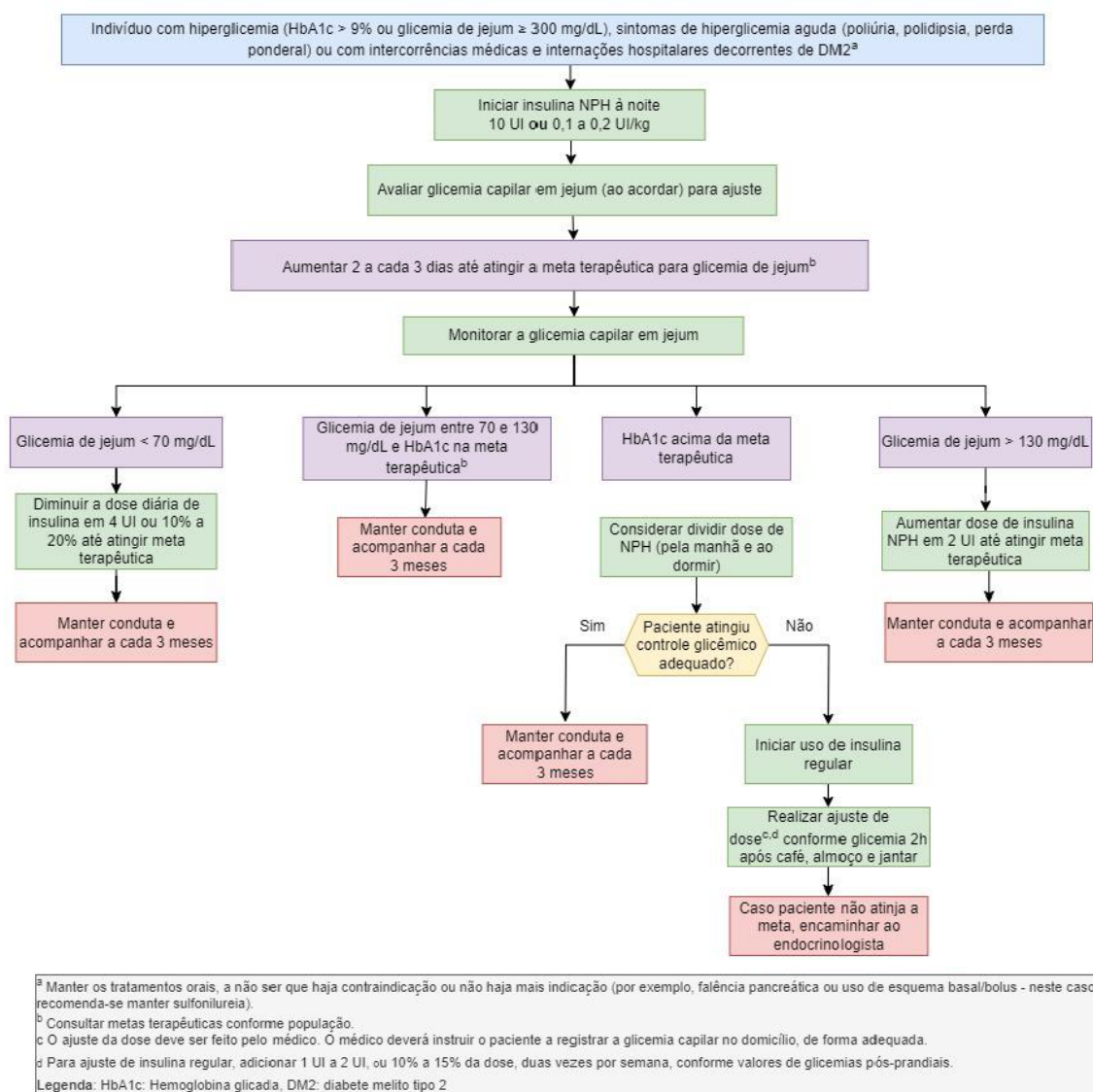
O tratamento farmacológico é recomendado para pacientes que não respondem à abordagem não medicamentosa após três meses. A metformina em monoterapia é o fármaco de primeira escolha, podendo

ser associado a outros antidiabéticos orais como a glibenclamida e gliclazida para obter o controle adequado da glicemia (9).

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

Na persistência da falha no controle glicêmico com uso de insulina NPH, o PCDT de diabetes tipo 2 prevê o uso de insulina prandial ou de ação rápida. Atualmente, para pacientes com DM2 está disponível no SUS a insulina humana regular que deve ser administrada antes das refeições, para controle da hiperglicemia pós-prandial. Quanto às doses de insulina regular, pode-se iniciar com 4 UI (ou 10% da dose de insulina NPH) de insulina regular antes da refeição principal ou na refeição que houver hiperglicemia pós prandial, aumentando de 1 UI a 2 UI, ou 10% a 15% da dose, duas vezes por semana conforme valores de glicemias pós-prandiais. Ainda, podem ser introduzidas aplicações de insulina regular em outras refeições se necessário. Caso haja hipoglicemia, deve-se reduzir a dose em 10% a 20%. A administração da dose de insulina regular deve ser realizada cerca de 30 minutos antes do início da refeição (9).

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



Fonte: Brasil, 2024 (9)

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

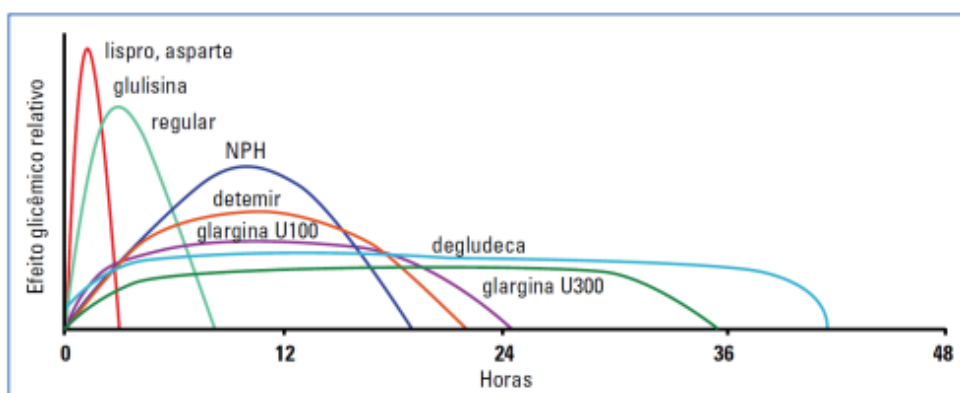
5 TECNOLOGIA

As insulinas humanas convencionais (NPH e regular) apresentam alguns desafios para o controle glicêmicos como, por exemplo, variabilidade na absorção, com considerável variação intra e interpessoal, e picos séricos pronunciados, por vezes sobrepostos (10). Essas características levam a grandes variações na glicemia e difícil controle glicêmico. Isso pode ser especialmente prejudicial visto que as estratégias intensivas para atingir a normoglicemia aumentam consistentemente o risco de hipoglicemias (11). A hipoglicemia no diabetes inclui todos os episódios em que uma glicemia anormalmente baixa expõe o indivíduo a um risco em potencial (12). É uma complicação aguda, com sintomas desagradáveis que levam a

uma piora na qualidade de vida, sendo considerada a principal barreira ao bom controle glicêmico. Assim, a ocorrência de episódios de hipoglicemia representa um desafio para médicos e pacientes na busca do melhor controle do diabetes.

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

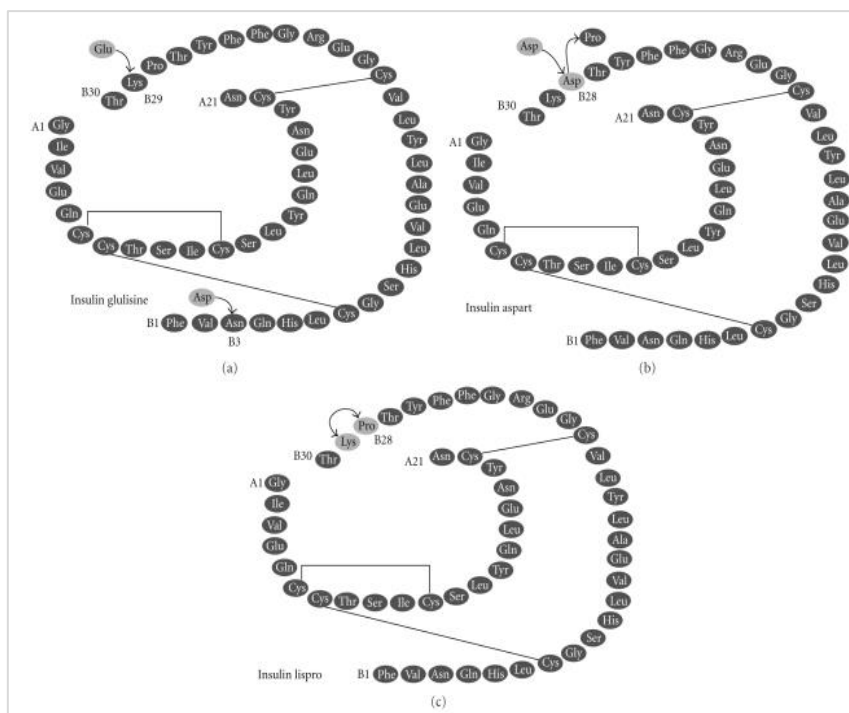
Neste contexto, o desenvolvimento dos de análogos de insulina recombinantes teve por objetivo a obtenção de compostos com melhores perfis farmacocinéticos (10). Atualmente existem no mercado diferentes análogos de insulina que são classificados de acordo com a duração de sua ação em curta, longa e ultralonga (figura 3).



Fonte: Reproduzido de SBD, 2018 (14)

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

O presente relatório trata dos análogos de insulina de ação rápida, a saber asparte, lispro e glulisina. Os análogos são resultantes de mudanças estruturais na molécula da insulina humana pela substituição ou mudança da posição de aminoácidos em sua estrutura por meio de tecnologia do DNA-recombinante (15).



Fonte: Reproduzido de Valla, 2010 (15)

Figura 4. Estrutura de aminoácidos dos análogos de insulina de ação rápida

Enquanto a insulina humana regular, após sua administração, atinge pico de concentração plasmática em cerca de 2 a 4 horas, os análogos são mais rapidamente absorvidos atingindo concentrações plasmáticas até duas vezes mais altas em aproximadamente metade do tempo observado para insulina regular, aproximando-se do comportamento da insulina fisiológica (16). Esse comportamento diminuiria o risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias associado ao uso de insulina humana regular (16). O quadro 1 apresenta as principais diferenças entre as insulinas humana regular e os análogos de ação rápida.

Quadro 1. Principais diferenças das insulinas análogas de ação rápida.

Característica	Insulina Humana Regular	Análogos de ação rápida
Início da ação	30 minutos	10 a 15 minutos
Pico da ação	2 a 3 horas	1 a 2 horas
Duração	6 a 8 horas	3 a 5 horas
Horário para injeção	30 minutos antes das refeições	Imediatamente antes ou após as refeições

Fonte: Reproduzido de (17)

5.1.1 Ficha técnica – Insulina asparte

Tipo: Medicamento

Nome comercial: NovoRapid®, Kirsty®

Fabricante: Novo Nordisk Farm. do Brasil LTDA (NovoRapid®), Biocon SDN. BHD (Kirsty®)

Patente: BR112012002934 (formulação; vigência prevista até 09/08/2030); BR112015011179 (formulação; vigência prevista até 24/05/2033); BR112015016930 (formulação; vigência prevista até 03/02/2034); BR122019026852 (formulação; vigência prevista até 03/02/2034); BR112017000175 (formulação; vigência prevista até 08/07/2035); BR112015016930 (formulação; vigência prevista até 03/02/2034); PI1014760 (formulação; vigência prevista até 25/06/2030) e PI0413276 (produto; “*sub judice*”; vigência prevista até 22/07/2024).¹

Indicação aprovada na ANVISA: Tratamento de pacientes com diabetes mellitus.

Indicação proposta: Tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Posologia: A dose é individualizada de acordo com as necessidades do paciente, em regime basal-bolus com a utilização concomitante com insulinas de ação intermediária ou de ação prolongada.

Modo de usar: Administrar por via subcutânea. Escolher um local diferente a cada injeção dentro de uma determinada (abdome, coxa ou deltoide). Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. A insulina asparte deve ser usada imediatamente antes da refeição ou quando necessário logo após a refeição.

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

Precaução: A dosagem inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente no diabetes tipo 1, pode levar à hiperglicemia e cetoacidose diabética.

A omissão de uma refeição ou exercícios físicos não planejados e extenuantes pode causar hipoglicemia. Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade do paciente.

As doenças concomitantes, especialmente as infecções e condições febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do paciente.

Doenças concomitantes nos rins, no fígado, ou que afetam as glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide podem requerer alteração da dose de insulina.

Quando os pacientes são transferidos entre diferentes tipos de insulina, os primeiros sintomas de alerta de hipoglicemia podem se tornar menos pronunciados do que aqueles experimentados com a insulina anterior.

¹ Para mais informações consultar o apêndice.

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva.

A administração de insulina pode causar o aparecimento de anticorpos anti-insulina. Em casos raros, a presença destes anticorpos pode gerar a necessidade de ajuste de dose com o objetivo de prevenir o aparecimento de hiperglicemia ou hipoglicemia.

Gravidez e amamentação: Categoria de risco na gravidez: A. Insulina asparte pode ser usado durante a gravidez. Não há restrições ao tratamento com durante a amamentação

Eventos adversos: Muito Comum ($\geq 1/10$): hipoglicemia; incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): urticárias, erupções cutâneas, eritema, retinopatia diabética, distúrbios da refração, lipodistrofia, reação ou edema no local da administração; rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): neuropatia periférica; muito rara ($< 1/10.000$): reação anafilática. Reação adversa de pós comercialização: Amiloidose cutânea, com frequência que não pode ser determinada com os dados disponíveis.

Interações medicamentosas:

Substâncias que podem reduzir a necessidade de insulina:

antidiabéticos orais, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos e sulfonamidas.

Substâncias que podem aumentar a necessidade de insulina:

contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônio do crescimento e danazol. Os agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia. Octreotida/lanreotida podem aumentar ou diminuir as necessidades de insulina. O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicêmico da insulina

5.1.2 Ficha técnica – Insulina lispro

Tipo: Medicamento

Nome comercial: Humalog®, Admelog®

Fabricante: Eli Lilly do Brasil LTD (Humalog®), Sanofi Medley Farmacêutica LTDA (Admelog®)

Patente: BR112012002934 (formulação; vigência prevista até 09/08/2030); PI0520362 (formulação; vigência prevista até 08/07/2025) e BR112016024357 (formulação; vigência prevista até 04/05/2035).²

Indicação aprovada na ANVISA: Tratamento de pacientes com diabetes mellitus para o controle da hiperglicemia.

Indicação proposta: Tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Posologia: A dose deve ser individualizada e determinada de acordo com as necessidades do paciente até 15 minutos antes ou imediatamente após as refeições.

Modo de usar: Administrar por via subcutânea. Escolher um local diferente a cada injeção dentro de uma determinada (abdome, coxa ou deltoide). Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada.

Contraindicação: Durante episódios de hipoglicemia e aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer componente da fórmula.

Precaução:

Na presença de insuficiência hepática ou renal, as necessidades de insulina podem diminuir. Entretanto, o início mais rápido da ação e sua duração de ação mais curta comparados à insulina humana regular são mantidos em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade do paciente.

Gravidez e amamentação: Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A experiência de estudos clínicos em pacientes gestantes é limitada. Dados de gestantes expostas à insulina lispro não indicam qualquer evento adverso na gravidez ou na saúde de fetos/recém-nascidos. Não se sabe se a insulina lispro é excretada no leite humano em quantidades significativas.

Eventos adversos:

Eventos adversos com frequência ≥ 5%: dor de cabeça, dor, infecção, faringite, rinite, síndrome da gripe e procedimento cirúrgico.

Interações medicamentosas:

Substâncias que podem reduzir a necessidade de insulina: antidiabéticos orais, salicilatos, antibióticos sulfas, alguns antidepressivos (inibidores da monoaminooxidase), inibidores da enzima conversora de angiotensina,

² Para mais informações consultar o apêndice

bloqueadores do receptor da angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inibidores da função pancreática (por exemplo, octreotideo) e álcool.

Substâncias que podem aumentar a necessidade de insulina: contraceptivos orais, corticosteroides ou se estiverem sob terapia de reposição de hormônio tireoidiano.

Bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sintomas de hipoglicemia em alguns pacientes. Em pacientes com diabetes tipo 2 usando as doses máximas de sulfonilureias, os estudos mostraram que a adição de insulina lispro reduz significativamente a HbA1c comparado com pacientes que continuaram o tratamento só com sulfonilureias

5.1.3 Ficha técnica – Insulina glulisina

Tipo: Medicamento

Nome comercial: Apidra®

Fabricante: Sanofi Medley Farmacêutica LTDA

Patente: Não foram identificadas patentes relacionadas a formulação e ao produto deste medicamento.³

Indicação aprovada na ANVISA: Tratamento de pacientes com diabetes mellitus que requerem com insulina.

Indicação proposta: Tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Posologia: A dose deve ser individualizada e determinada de acordo com as necessidades do paciente até 15 minutos antes ou imediatamente após as refeições. Uma unidade internacional de insulina glulisina tem o mesmo efeito hipoglicemiante de uma unidade internacional de insulina humana regular.

Modo de usar: Administrar por via subcutânea. Escolher um local diferente a cada injeção dentro de uma determinada (abdome, coxa ou deltoide). Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. O frasco ampola pode ser usada por via subcutânea ou intravenosa.

Contraindicação: Pacientes com alergia à insulina glulisina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Precaução: Em pacientes com insuficiência hepática ou renal, as exigências de insulina podem ser menores. Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade do paciente.

Gravidez e amamentação: Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Não existem estudos clínicos bem controlados do uso em mulheres grávidas. Não se sabe ao certo se é excretada no leite materno.

Eventos adversos: Reação muito comum ($\geq 1/10$): Hipoglicemia. Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/100$): Reações alérgicas sistêmicas: erupção cutânea (incluindo prurido) no corpo, falta de ar, sibilos, redução da pressão arterial, pulso rápido ou sudorese. Casos severos de alergia generalizada, incluindo reação anafilática, podem ser potencialmente fatais. Reação rara ($\geq 1/10.000$ e < 1.000): Reações do tecido cutâneo e subcutâneo. Lipodistrofia no local da administração e atraso na absorção da insulina. Amiloidose cutânea localizada ocorreu no local da injeção com insulinas. Hiperglicemia foi relatada com injeções repetidas de insulina em áreas de amiloidose cutânea localizada; hipoglicemia foi relatada com uma mudança repentina para um local de injeção não afetado.

Interações medicamentosas:

Substâncias que podem reduzir a necessidade de insulina: agentes hipoglicemiantes orais, inibidores da ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos e antibióticos sulfonamida.

³ Para mais informações consultar o apêndice.

Substâncias que podem aumentar a necessidade de insulina: corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagon, isoniazida, estrogênios e progestogênios (p. ex., em contraceptivos orais), derivados de fenotiazina, somatropina, agentes simpatomiméticos (p. ex., epinefrina, salbutamol, terbutalina), hormônios tireoidianos, inibidores da protease e medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ex., olanzapina e clozapina). Betabloqueadores, clonidina ou sais de lítio podem tanto potencializar quanto enfraquecer o efeito hipoglicemiante da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode ocasionalmente ser seguida de hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos, como betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contra regulação adrenérgica podem estar reduzidos ou ausentes.

Álcool Pode tanto potencializar quanto enfraquecer o efeito de diminuição da glicose no sangue, decorrente da insulina.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

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

A revisão baseou-se no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) apresentado no quadro 2.

Quadro 2. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa.

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

Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que atendessem à estratégia PICOT estabelecida e que tenham sido publicadas nos últimos 10 anos, limitando-se os resultados às evidências mais recentes. As buscas foram realizadas em 30 de abril de 2024 utilizando as estratégias apresentadas no quadro 3:

Quadro 3. Estratégias de busca.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed) 30/04/2024	("insulin, short acting"[MeSH Terms] OR "insulin short acting"[Title/Abstract] OR "short acting insulin"[Title/Abstract] OR "short acting insulin"[Title/Abstract] OR "insulin rapid acting"[Title/Abstract] OR "rapid acting insulin"[Title/Abstract] OR "rapid acting insulin"[Title/Abstract] OR "rapid insulin"[Title/Abstract] OR "rapid insulin"[Title/Abstract] OR "Insulin Lispro"[MeSH Terms] OR "Insulin Lispro"[Title/Abstract] OR "lyspro*"[Title/Abstract] OR "lispro*"[Title/Abstract] OR "Humalog"[Title/Abstract] OR "Insulin Aspart"[MeSH Terms] OR "Insulin Aspart"[Title/Abstract] OR "Aspart"[Title/Abstract] OR "glulysin*"[Title/Abstract] OR "glulysin*"[Title/Abstract]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])	61
Embase 30/04/2024	('short acting insulin'/exp OR 'insulin glulisine':ab,ti OR 'insulin aspart':ab,ti OR 'insulin lispro':ab,ti OR 'glulisine':ab,ti OR 'glulisin':ab,ti OR 'glulysin':ab,ti OR 'aspart':ab,ti OR 'lispro':ab,ti OR 'lyspro':ab,ti) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'preprint'/it OR 'review'/it)	84
Total de referências selecionadas		2

A remoção de duplicatas e triagem dos estudos encontrados foi realizada com o auxílio do *software* Rayyan® (18). Em uma primeira etapa de triagem, os títulos e resumos dos registros recuperados foram lidos para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa. Todas as referências com indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura de texto completo. Os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel®. As etapas foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Potenciais discordâncias foram discutidas e resolvidas em consenso.

Adicionalmente, foi realizada busca com as mesmas estratégias descritas no quadro 2, porém utilizando filtros para ensaios clínicos randomizados, a fim de identificar estudos publicados após a data limite das buscas da revisão sistemática selecionada mais recente (maio de 2020). Nenhum estudo que atendesse a estratégia PICOT foi identificado.

6.1 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de 145 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de seis estudos para leitura de texto completo. Após leitura do texto completo foram identificadas duas revisões sistemáticas publicadas nos últimos dez anos que atenderam aos critérios de elegibilidade (figura 5).

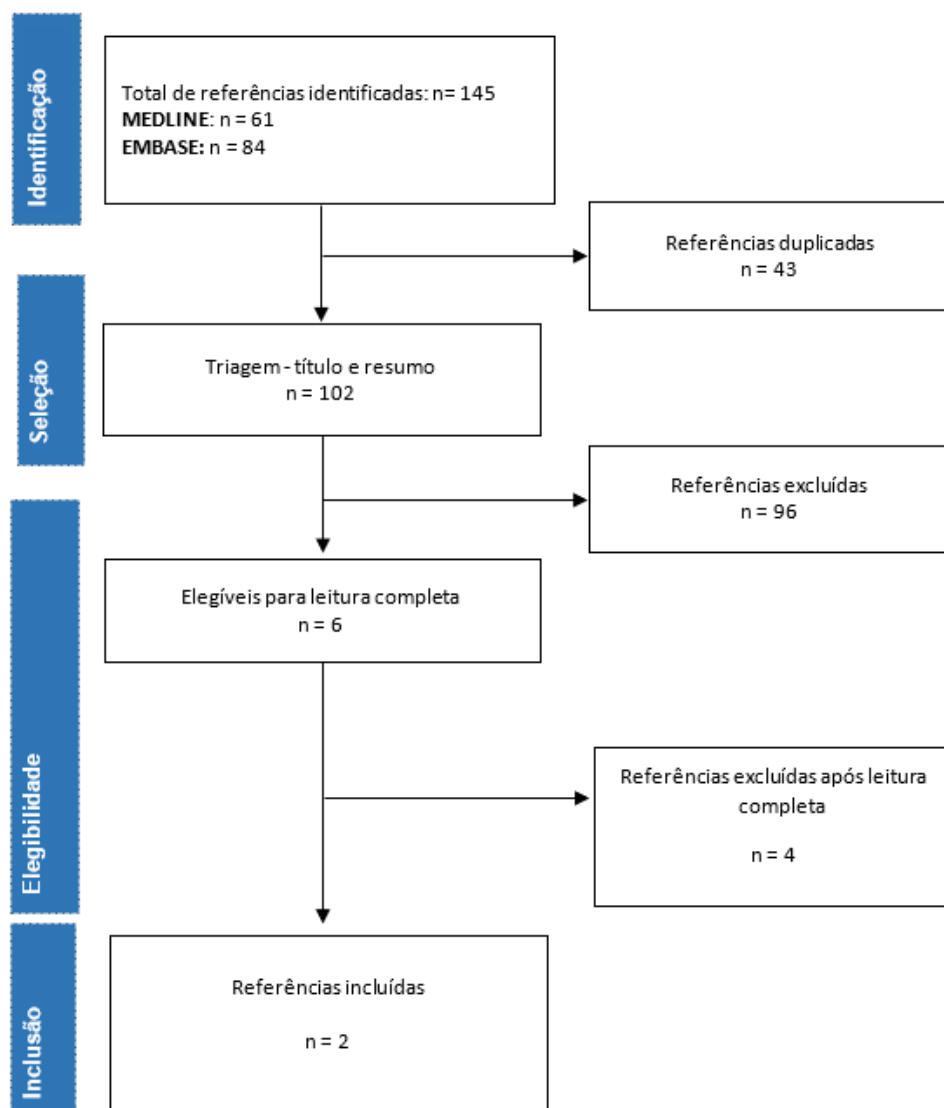


Figura 5. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.

6.2 Descrição dos estudos selecionados

Fullerton *et al.*, 2018 (Revisão da Cochrane) (16)

O estudo de Fullerton *et al.* (16) é uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) da Cochrane realizada para avaliar os efeitos dos análogos de insulina de ação rápida comparados com a insulina regular em adultos, não gestantes com DM2. Os ECR deveriam ter uma duração mínima de 24 semanas. Foi realizada busca sistemática ampla em bases de dados até 31 de outubro de 2018, utilizando CENTRAL, MEDLINE, Embase, o Portal de Busca da ICTRP da OMS e ClinicalTrials.gov. Não foram aplicadas restrições de idioma. Além da busca eletrônica, foram examinadas as referências de artigos originais e revisões, além de busca em literatura cinzenta e contato com especialistas da área.

Foram identificados dez ensaios que atenderam aos critérios de inclusão: pacientes adultos com idade ≥ 18 anos, tratados com os análogos de insulina de ação rápida como lispro, asparte, glulisina, ou seus

biossimilares, em comparação com a insulina humana regular, independentemente da dose, esquema ou tipo de administração (via subcutânea através de seringa, caneta ou bomba de insulina). A combinação com insulinas de ação longa ou intermediária foi possível desde que qualquer tratamento adicional fosse administrado igualmente nos grupos comparados. Todos os ECR tinham desenho paralelo e metade deles foi de não inferioridade.

As populações dos estudos primários foram diversas quanto à duração da doença e critérios de elegibilidade. Nenhum dos ensaios foi cegado, resultando em alto risco de viés de desempenho e viés de detecção, especialmente para desfechos subjetivos, em nove dos dez ensaios analisados. Vários ensaios mostraram inconsistências na descrição dos métodos e resultados. Nenhum ECR foi projetado para investigar possíveis efeitos a longo prazo (mortalidade por todas as causas, complicações microvasculares ou macrovasculares do diabetes), especialmente em participantes com complicações relacionadas ao diabetes.

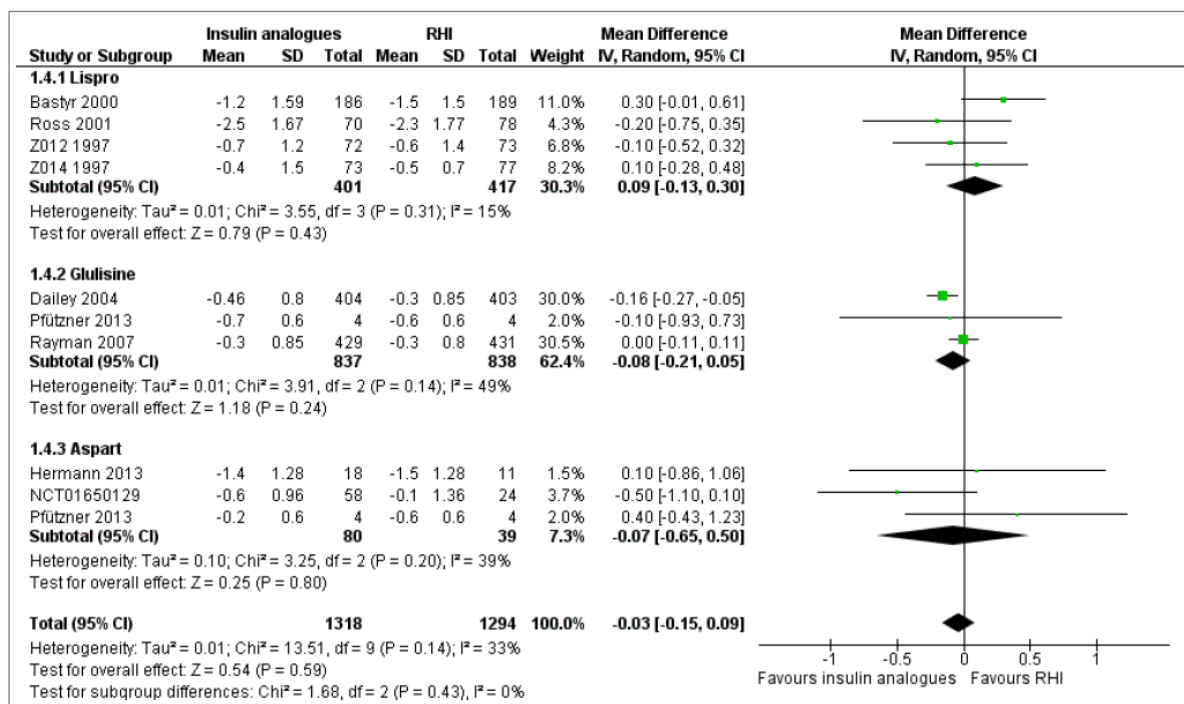
Foram randomizados 2.751 participantes; 1.388 receberam análogos de insulina e 1.363 receberam insulina humana regular. A duração da intervenção variou de 24 a 104 semanas, com uma média de cerca de 41 semanas. A média de idade dos participantes foi de 57 anos, com variação entre 55 e 64 anos em todos os estudos. Os desfechos primários avaliados foram morte por qualquer causa, complicações microvasculares e macrovasculares e episódios de hipoglicemia grave. Tais desfechos foram classificados em autorrelatados, avaliados pelo investigador e adjudicados.

A seleção, extração dos dados e avaliação do risco de viés dos estudos incluídos ocorreram de forma independente e cega por dois revisores independentes, sendo as discordâncias resolvidas de forma consensual. Para avaliação do risco de viés foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* original, cujo julgamento é risco de viés baixo, alto ou não claro.

Dos estudos selecionados, cinco compararam a insulina análoga lispro com a insulina humana regular, dois estudos avaliaram o análogo de insulina asparte, dois estudos glulisina e um estudo teve três braços de tratamento comparando glulisina, asparte e insulina humana regular. Os resultados serão descritos a seguir.

Hemoglobina glicada

A metanálise para o desfecho mudança dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) incluiu nove estudos com um total de 2.608 participantes. A diferença média na mudança do nível de HbA1c entre os análogos de insulina de ação rápida e insulina regular foi -0,03% (IC95% -0,16 a 0,09; P = 0,60) (figura 6). O intervalo de predição de 95% variou entre -0,31% e 0,25%, e não foi observada diferença entre as insulinas comparadas.

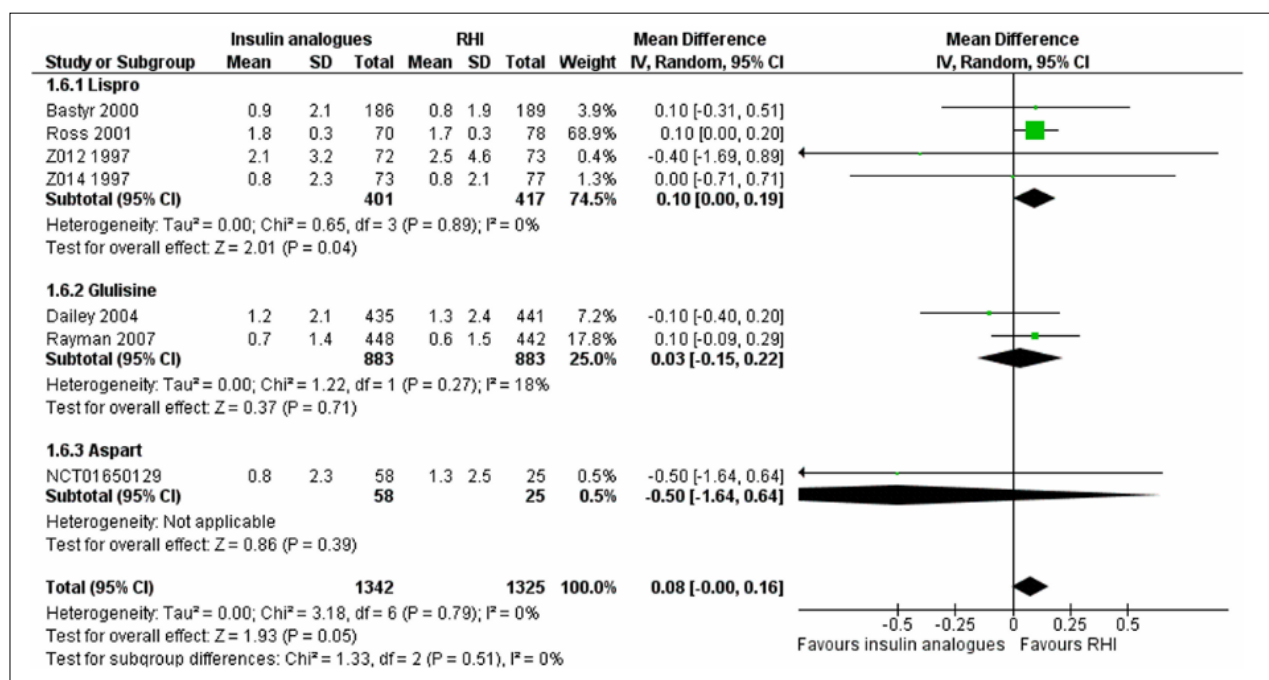


Fonte: Reproduzido de Fullerton *et al* (16)

Figura 6. Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida versus insulina regular para o desfecho mudança nos níveis de hemoglobina glicada.

Hipoglicemia não grave

Ao todo, sete ensaios incluindo 2.667 participantes relataram a frequência de eventos de hipoglicemia não grave. A diferença média do número médio de eventos de hipoglicemia por participante/mês entre os análogos e insulina regular foi de 0,08 eventos (IC95% 0,00 a 0,16; $P = 0,05$), favorecendo a insulina regular porém sem significância estatística (figura 7). O intervalo de predição de 95% variou entre 0,03 e 0,19 eventos por participante por mês, não sendo observadas diferenças entre os diferentes tipos de insulina.



Fonte: Reproduzido de Fullerton *et al* (16)

Figura 7. Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida versus insulina regular para o desfecho episódios de hipoglicemia não grave.

Hipoglicemia grave

A ocorrência de hipoglicemia grave foi avaliada em seis ECR totalizando 2.509 participantes. A definição de hipoglicemia grave apresentou alguma variação entre os estudos, porém, de forma geral, incluiu episódios que demandaram intervenção de terceiros para recuperação, incluindo a necessidade de administração de glicose ou glucagon, recuperação após ingestão de carboidrato por via oral e coma. A ocorrência de eventos de hipoglicemia grave foi baixa e nenhum ECR demonstrou diferença significativa entre as insulinas. Nos três ECR da insulina lispro, dois dos 327 participantes nos grupos de intervenção (0,6%) e em cinco dos 333 participantes no grupo controle (1,5%) apresentaram coma. Quatro participantes necessitaram de glicose intravenosa, e um participante em cada um dos grupos (intervenção e controle) precisou de glucagon. No estudo que avaliou a glulisina, seis dos 448 participantes tratados com este análogo

e 14 dos 442 participantes tratados com insulina humana regular sofreram um episódio grave de hipoglicemia.

Devido à variação na forma de relatar os episódios de hipoglicemia grave e ao pequeno número de eventos não foi possível realizar metanálise, porém não foi observada diferença clara no número de episódios de hipoglicemia grave entre os pacientes usando análogos de insulina de ação rápida e aqueles que usaram insulina humana regular. Desta forma, os efeitos dos análogos de insulina de ação rápida comparados à insulina regular para este desfecho são incertos.

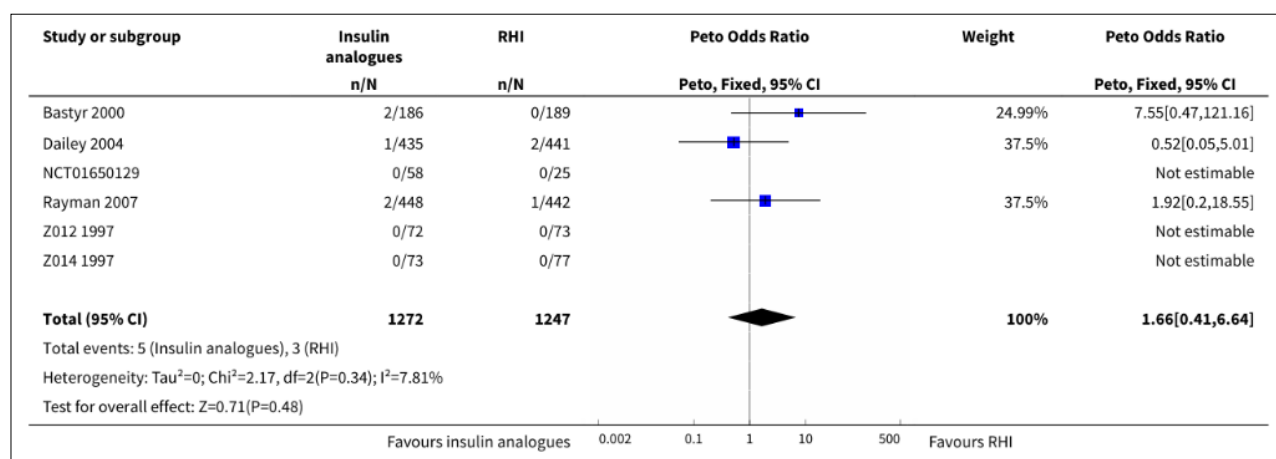
Hipoglicemia noturna

Quatro ECR mensuraram os episódios de hipoglicemia noturna que foram definidos como aqueles ocorrendo entre a meia-noite e as 6h da manhã, ou de forma mais geral, como eventos ocorrendo à noite ou durante o sono. Os resultados sobre os episódios de hipoglicemia noturna foram de validade questionável. Diferentes unidades de medida, como número de participantes com mais de um episódio por ano, número de participantes com pelo menos um episódio durante todo o período do estudo, número de episódios por participante por mês ou número de episódios por participante por ano, foram utilizados o que tornou uma metanálise inviável. Exceto por um ECR que distinguiu entre episódios de hipoglicemia noturnos gerais e graves, nenhuma informação foi fornecida quanto à gravidade dos eventos noturnos.

Não houve diferença clara entre os grupos e não foram apresentadas análises estatísticas para a comparação de participantes com um evento (lispro 10,4% *versus* insulina humana regular 13,7%), ou mais de um evento (lispro 9,3% *versus* insulina humana regular 8,2%). Um estudo relatou 0,08 episódios noturnos por participante/mês para o grupo lispro *versus* 0,16 para o grupo de insulina humana regular ($p = 0,057$), enquanto outro estudo não encontrou diferença clara nos episódios hipoglicêmicos noturnos gerais entre os dois grupos.

Morte por qualquer causa

No geral, os eventos fatais foram raros. Seis estudos forneceram informações sobre o número de participantes que morreram durante o ensaio, sendo cinco mortes em 1.272 participantes (0,4%) nos grupos de análogos de insulina e três mortes em 1.247 participantes (0,2%) nos grupos de insulina humana regular, diferença sem significância estatística (OR:1,66, IC 95% 0,41 a 6,64; $p = 0,48$; evidência de certeza moderada) (figura 8).



Fonte: Reproduzido de Fullerton *et al.* (16)

Figura 8. Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida versus insulina regular para o desfecho morte por qualquer causa.

Outros eventos adversos

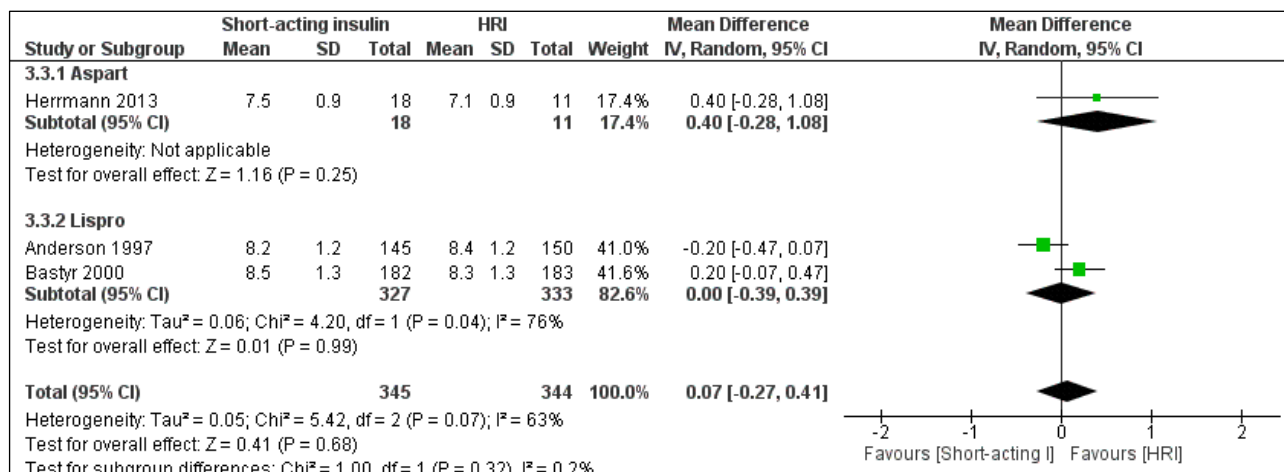
A maioria dos estudos ofereceu algum relato sobre eventos adversos, cuja maioria foi leve e ocorrendo em frequência e tipo semelhantes nos dois grupos de tratamento. A taxa de desistência devido a esses eventos variou entre 0% e 4%, e foi semelhante em ambos os grupos de tratamento em todos os estudos. Quatro estudos abordaram eventos de hiperglicemia, que foram raros (variando de 0% a 1,6% dos participantes em pelo menos um evento). Dois estudos monitoraram a ocorrência de cetoacidose, com poucos casos registrados em cada um. Não houve diferenças notáveis em sinais vitais, parâmetros físicos, eletrocardiograma ou resultados laboratoriais entre os grupos.

Em conclusão, esta revisão sistemática não encontrou evidência de benefícios claros, tampouco prejuízos, do uso de análogos de insulina de ação rápida em comparação com a insulina humana regular. A certeza da evidência foi avaliada pelos autores utilizando o sistema GRADE sendo classificada como moderada para o desfecho morte por todas as causas, baixa para os desfechos hipoglicemia grave e hemoglobina glicada e muito baixa para os eventos adversos. O rebaixamento ocorreu devido à imprecisão (morte por qualquer causa), inconsistência (hemoglobina glicada) e alto risco de viés (hipoglicemia grave e eventos adversos).

O estudo de Mannucci *et al.*, 2021 (19) é uma revisão sistemática com metanálise em rede cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança de diferentes análogos de insulina de ação longa e curta para o tratamento do DM2 em indivíduos com idade ≥ 18 anos.

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline, EMBASE e CENTRAL até 20 de maio de 2020, com o objetivo de identificar ensaios clínicos randomizados com duração de pelo menos 24 semanas e que compararam um análogo com outro ou com insulina humana. Apesar do estudo ter realizado comparação tanto para as insulinas de ação longa quanto e ação rápida, serão descritos a seguir apenas os resultados relacionados às últimas.

Um total de sete ECR atendeu aos critérios de inclusão para os análogos de ação rápida. As comparações diretas entre as insulinas de ação rápida quanto aos níveis de hemoglobina glicada e ocorrência de hipoglicemia total, noturna e grave não revelaram diferenças significativas para nenhum dos comparadores. Ao serem analisados em conjunto, os análogos de ação rápida não demonstraram diferenças significativas comparativamente à insulina regular para controle glicêmico. A diferença média na mudança do nível de HbA1c entre os análogos de insulina de ação rápida e insulina regular foi 0,07 (IC95% -0,27 a 0,41) (figura 9).

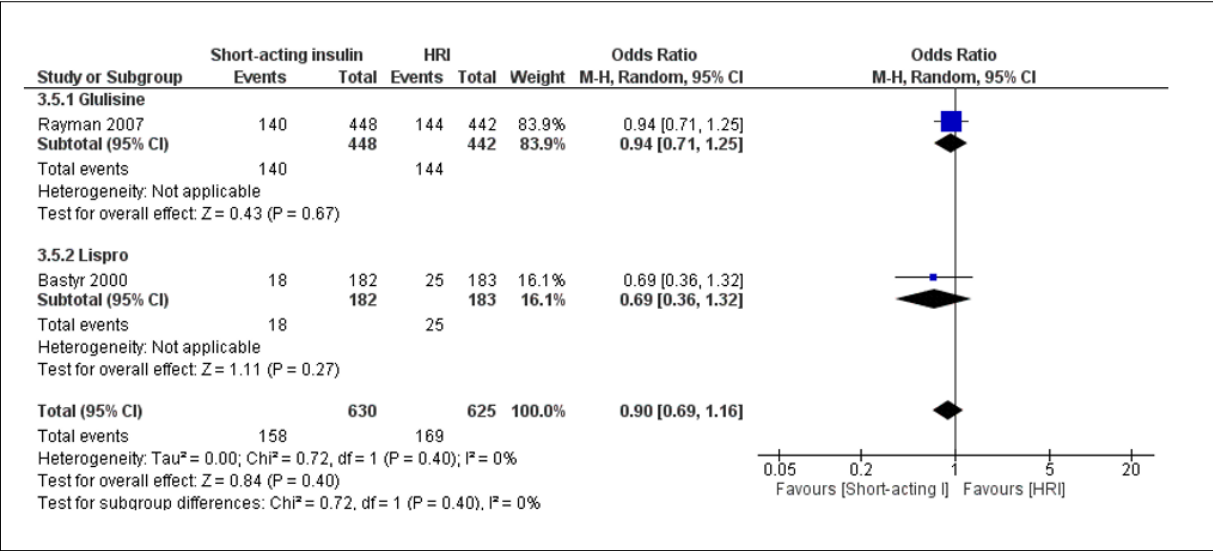


Fonte: Reproduzido de Mannucci *et al.*, 2021 (19).

Figura 9. Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho mudanças nos níveis de hemoglobina glicada.

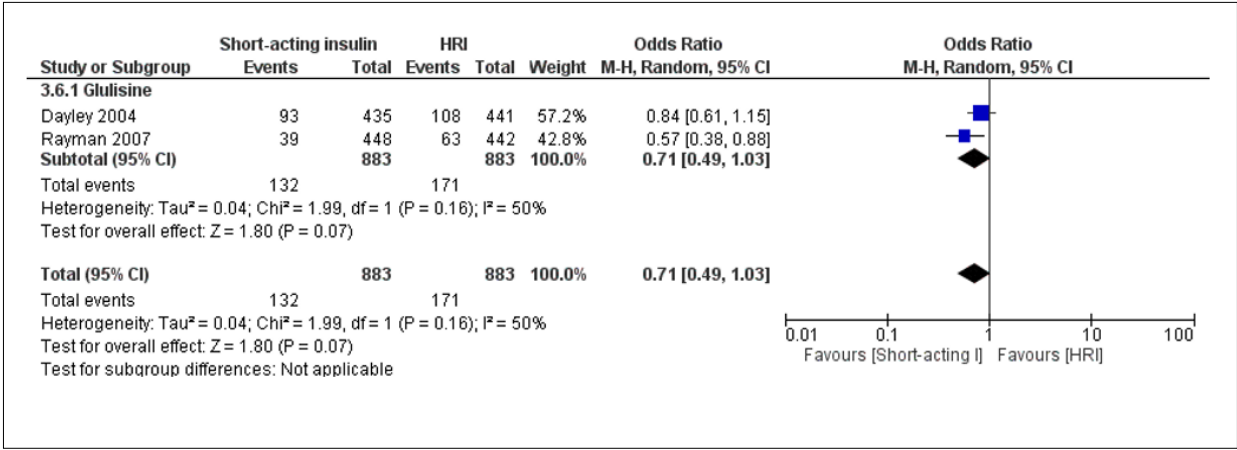
Também não foram encontradas diferenças significativas entre os análogos de insulina e a insulina regular para a ocorrência de eventos de hipoglicemia (total) (OR: 0,90 IC 95% 0,69-1,16), hipoglicemia noturna (OR: 0,71 IC 95% 0,49-1,03) ou hipoglicemia grave (OR: 0,67 IC 95% 0,27-1,63) em comparação à

insulina regular humana, conforme apresentado nas figuras 10 a 12. Os autores relataram que a metanálise em rede também não revelou diferenças, porém não apresentaram os resultados bem como não avaliaram a certeza da evidência para as insulinas de ação rápida.



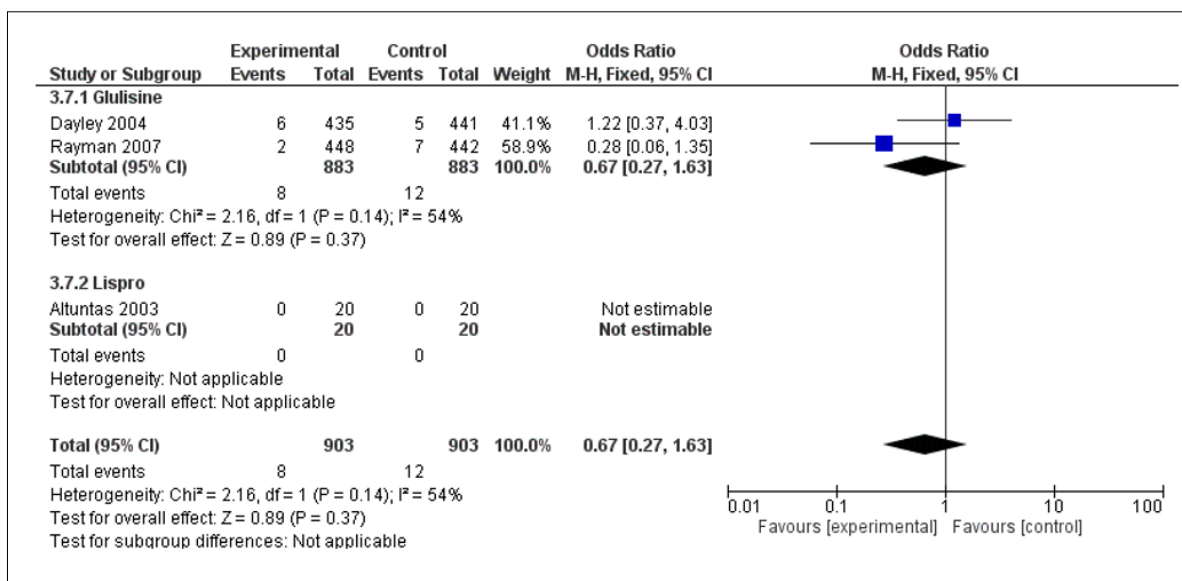
Fonte: Reproduzido de Mannucci *et al.*, 2021 (19).

Figura 10. Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia total.



Fonte: Reproduzido de Mannucci *et al.*, 2021 (19).

Figura 11. Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia noturna.



Fonte: Reproduzido de Mannucci et al, 2021 (19).

Figura 12. Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia grave.

Em conjunto, as evidências das revisões sistemáticas de Fullerton et al. (16) e Mannucci et al. (19) mostraram não haver diferença entre nenhum dos análogos de insulina de ação rápida e a insulina regular para os desfechos de hipoglicemia total, grave ou noturna.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada análise econômica sobre a incorporação dos análogos de insulina de ação rápida tendo como comparador a insulina humana regular. Considerando-se que as evidências de eficácia não demonstraram diferenças significativas entre as insulinas de ação rápida na prevenção de episódios de hipoglicemia, optou-se por uma análise de custo-minimização. A análise seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (20).

As principais características da análise foram sumarizadas conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report* (21) e são apresentadas no quadro 4.

Quadro 4. Características do modelo de análise de custo-minimização.

Tipo de estudo	Custo-minimização
População-alvo	Pacientes adultos não gestantes com diabetes mellitus tipo 2
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Análogos de insulina de ação rápida asparte, lispro e glulisina.
Horizonte temporal	Um ano

Taxa de desconto	Sem taxa de desconto devido ao horizonte temporal de um ano
Medidas de efetividade	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão

7.1.1 População-alvo

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

7.1.2 Perspectiva

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

7.1.3 Horizonte temporal

Os desfechos avaliados foram eventos anuais de hipoglicemia grave de forma que um horizonte temporal de um ano foi considerado adequado para auferir os custo e efetividade do tratamento.

7.1.4 Taxa de desconto

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

7.1.5 Abordagem analítica

Para análise de custo-minimização foi construída uma árvore de decisão no *software* TreeAge, comparando as quatro opções terapêuticas que prevê a ocorrência de dois eventos mutuamente exclusivos, a saber com hipoglicemia grave e sem hipoglicemia grave (figura 13).

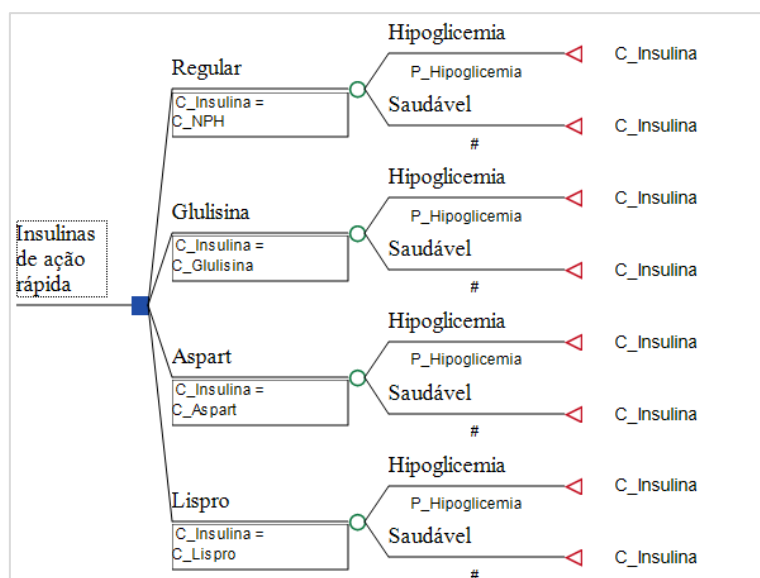


Figura 13. Árvore de decisão representando os desfechos de hipoglicemia grave para os tratamentos em comparação.

7.1.6 Medidas de eficácia

Dado tratar-se de uma análise de custo-minimização, não foi incluída medida de eficácia

7.1.8 Estimativa de recursos e custos

Os preços unitários da insulina humana regular e dos análogos foram fornecidos pelo Ministério da Saúde e são baseados nos preços de referência praticados no último processo aquisitivo do órgão. Os preços unitários são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Preços unitários estimados para as insulina regular e análogos de insulina de ação rápida.

Insulina ou análogo	Preço unitário
Insulina regular 100 UI/ml frasco 10 ml	R\$ 15,96
Insulina regular 100 UI/ml tubete 3 ml	R\$ 16,47
Asparte 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47
Glulisina 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47
Lispro 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47

Para o cálculo do custo anual do tratamento por paciente, considerou-se o consumo médio diário para cada tipo de insulina. No caso da insulina regular, assumiu-se que 30% dos pacientes receberiam a apresentação frasco de 10 ml e 70% receberiam a apresentação tubete 3 ml (22). Cabe ressaltar que a dose

diária é variável e depende da glicemia do paciente, dentre outros fatores, de forma que é um desafio determinar um consumo diário médio. A partir de dados da literatura e consulta a especialistas, aplicou-se nos cálculos um consumo médio diário de 10 UI por paciente. Os resultados são apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Custos médios anuais por paciente.

Insulina ou análogo	Consumo diário estimado (UI)	Custo médio anual por paciente
Insulina regular 100 UI/ml	10	R\$ 163,17
Asparte 100 UI/ml	10	R\$ 164,70
Glulisina 100 UI/ml	10	R\$ 164,70
Lispro 100 UI/ml	10	R\$ 164,70

7.1.9 Resultados

A análise de custo-minimização mostrou um custo incremental com o uso dos análogos de insulina de ação rápida em comparação à insulina regular igual a R\$ 1,53 (tabela 3). Digno de nota, o menor custo da insulina humana regular deve-se ao fato de que para esta última considerou-se que 30% das unidades dispensadas seriam da apresentação 100 UI/ml frasco 10 ml cujo preço por UI é inferior ao da apresentação 100 UI/ml tubete 3 ml.

Tabela 3. Resultados da análise de custo-minimização

Estratégia	Custo médio anual	Custo Incremental
Insulina regular	R\$ 163,17	
Glulisina	R\$ 164,70	R\$ 1,53
Asparte	R\$ 164,70	R\$ 1,53
Lispro	R\$ 164,70	R\$ 1,53

7.2 Impacto Orçamentário

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

7.2.1 População elegível

A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico considerando-se a projeção da população de adultos brasileiros segundo o IBGE e a prevalência da diabetes igual a 7,4% segundo resultados

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

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

Parâmetro	2025	2026	2027	2028	2029
População de adultos brasileiros	160.600.523	162.166.361	163.624.456	165.026.861	166.375.797
Pacientes com diabetes mellitus	13.968.552	14.457.363	14.952.038	15.457.195	15.973.131
Pacientes com diabetes mellitus tipo 2	12.920.911,26	13.373.060,99	13.830.635,47	14.297.905,54	14.775.146,61
Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 usuários de insulina	969.068,34	1.002.979,57	1.037.297,66	1.072.342,92	1.108.136,00

7.2.2 Market share

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

7.2.3 Custos

Os preços unitários da insulina humana regular e dos análogos foram fornecidos pelo Ministério da Saúde e são baseados nos preços de referência praticados no último processo aquisitivo do órgão. Os preços unitários são apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Preços unitários estimados para a insulina regular e análogos de insulina de ação rápida.

Insulina ou análogo	Preço unitário
Insulina regular 100 UI/ml frasco 10 ml	R\$ 15,96
Insulina regular 100 UI/ml tubete 3 ml	R\$ 16,47
Asparte 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47
Glulisina 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47
Lispro 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47

Para o cálculo do custo anual do tratamento por paciente, considerou-se o consumo médio diário para cada tipo de insulina de forma similar ao realizado na análise de custo-minimização (tabela 6). No caso

da insulina regular, assumiu-se que 30% dos pacientes receberiam a apresentação frasco de 10 ml e 70% receberiam a apresentação tubete 3 ml (22). Os resultados são apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Custos médios anuais por paciente.

Insulina ou análogo	Consumo diário estimado (UI)	Custo médio anual por paciente
Insulina regular 100 UI/ml	10	R\$ 163,17
Asparte 100 UI/ml	10	R\$ 164,70
Glulisina 100 UI/ml	10	R\$ 164,70
Lispro 100 UI/ml	10	R\$ 164,70

7.2.4 Resultados

O impacto orçamentário incremental total em cinco anos da incorporação dos análogos de insulina de ação rápida para pacientes com DM2 seria de R\$ 5.396.800,18. Digno de nota, o impacto orçamentário positivo deve-se ao fato de que foi considerado 30% das unidades dispensadas de insulina regular seriam da apresentação 100 UI/ml frasco 10 ml cujo preço por UI é inferior ao da apresentação 100 UI/ml tubete 3 ml. Os resultados são apresentados nas tabelas 7 e 8.

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

Ano	Cenário referencia Insulina regular	Cenário asparte	Cenário glulisina	Cenário lispro
2025	R\$ 158.122.881,75	R\$ 158.567.684,12	R\$ 158.567.684,12	R\$ 158.567.684,12
2026	R\$ 163.656.177,08	R\$ 164.423.456,46	R\$ 164.423.456,46	R\$ 164.423.456,46
2027	R\$ 169.255.859,24	R\$ 170.604.864,84	R\$ 170.604.864,84	R\$ 170.604.864,84
2028	R\$ 174.974.193,55	R\$ 176.368.775,52	R\$ 176.368.775,52	R\$ 176.368.775,52
2029	R\$ 180.814.550,42	R\$ 182.255.681,29	R\$ 182.255.681,29	R\$ 182.255.681,29
Total	R\$ 846.823.825,22	R\$ 852.220.462,22	R\$ 852.220.462,22	R\$ 852.220.462,22

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

Ano	Asparte vs. regular	Glulisina vs. regular	Lispro vs. regular
2025	R\$ 444.802,37	R\$ 444.802,37	R\$ 444.802,37
2026	R\$ 767.279,37	R\$ 767.279,37	R\$ 767.279,37
2027	R\$ 1.349.005,61	R\$ 1.349.005,61	R\$ 1.349.005,61
2028	R\$ 1.394.581,96	R\$ 1.394.581,96	R\$ 1.394.581,96
2029	R\$ 1.441.130,86	R\$ 1.441.130,86	R\$ 1.441.130,86
Total	R\$ 5.396.800,18	R\$ 5.396.800,18	R\$ 5.396.800,18

No cenário alternativo, em que o market share dos análogos de insulina seria de 90% no primeiro ano e 100% a partir do segundo ano, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 7.792.164,01 (tabela 9).

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

Ano	Asparte vs. regular	Glulisina vs. regular	Lispro vs. regular
2025	R\$ 1.334.407,11	R\$ 1.334.407,11	R\$ 1.334.407,11
2026	R\$ 1.534.558,75	R\$ 1.534.558,75	R\$ 1.534.558,75
2027	R\$ 1.587.065,42	R\$ 1.587.065,42	R\$ 1.587.065,42
2028	R\$ 1.640.684,66	R\$ 1.640.684,66	R\$ 1.640.684,66
2029	R\$ 1.695.448,07	R\$ 1.695.448,07	R\$ 1.695.448,07
Total	R\$ 7.792.164,01	R\$ 7.792.164,01	R\$ 7.792.164,01

8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Recomenda considerar como alternativa à insulina regular, o uso de análogos de ação nas seguintes situações (26):

- Pacientes que preferem injetar a insulina imediatamente antes da refeição, ou
- Quando a hipoglicemia é um problema, ou
- Glicemia aumenta de forma marcante após as refeições.

Canada's Drug Agency (CDA-AMC)

Recomenda que em pacientes com DM2 a insulina regular deve ser a primeira escolha. Declara ainda que apesar da evidência ser limitada e inconsistente, pacientes que experimentam hipoglicemia significativa durante o uso de insulina regular podem se beneficiar dos análogos de insulina de ação rápida (27).

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

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

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Uma tecnologia em desenvolvimento foi identificada no horizonte tecnológico (quadro 5).

Quadro 5: Medicamentos potenciais para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, com atuação rápida.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
Afrezza®	Agonista receptor de insulina	inalatória	Fase 3 ^a (4) Fase 4 ^a (5)	Anvisa: 2019 FDA: 2014 EMA: sem registro	NICE e CDA-AMC: sem avaliação

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

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

^a completo

Afrezza® é um sistema de administração de insulina pela via inalatória na forma de micropartículas de pó seco denominado pelo nome Technosphere. O medicamento é indicado nos EUA para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 1 e 2 (3,6).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

A eficácia comparativa dos análogos de insulina de ação rápida frente à insulina regular foi avaliada em diferentes estudos. De acordo as evidências disponíveis não há diferenças entre as insulinas quanto às mudanças nos níveis hemoglobina glicada e ao risco da ocorrência de eventos de hipoglicemia total, noturna ou grave. A análise de custo minimização mostrou que os análogos de insulina apresentam maior custo que a insulina regular e, consequentemente, sua incorporação resultaria em impacto orçamentário. No entanto, ressalta-se que, de acordo com os dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, os análogos de insulina na apresentação 100 UI/ml tubete 3 ml possuem o mesmo preço unitário da insulina regular na mesma apresentação. O maior custo observado resultou do fato de que no cálculo do custo do tratamento com a insulina regular considerou-se que 30% das dispensações seriam da apresentação 100 UI/ml frasco 10 ml, cujo preço por UI é inferior ao da apresentação de 3 ml.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 56 de 2024 esteve aberta durante o período de 25 a 29 de julho do mesmo ano e recebeu 127 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível e com gravação enviada posteriormente a todos os inscritos.

A representante suplente, de 61 anos, foi diagnosticada com doença celíaca aos 32 anos e, desde então, tem uma dieta controlada. Em 2007, apresentou glicemia de 200 mg/dL, com hemoglobina glicada (HbA) de 6,3%. Como tem histórico de diabetes na família, investigou a doença, mas não recebeu o diagnóstico imediatamente. Em 2011, a sua glicemia em jejum estava em 220 mg/dL e a HbA em 6,5%. Assim, a sua dieta foi alterada, com a diminuição da quantidade de carboidratos simples consumidos por dia, com uma média entre 100 g e 150 g, o que gerou resultados melhores na glicemia em jejum e HbA por um período. No entanto, com o passar do tempo, a dieta ficava cada vez mais restrita e a glicemia em jejum voltou a aumentar a cada exame realizado.

Em 2020, se tornou cuidadora da mãe, que tem DM2, usa NPH e apresenta episódios frequentes de hipoglicemias graves, noturnas e diurnas. Na ocasião, a representante já havia sido diagnosticada com DM2. Em decorrência da dinâmica de cuidado, sua dieta ficou desregulada e interrompeu a prática de exercícios físicos, o que resultou na necessidade de intervenção medicamentosa. Inicialmente, realizava o uso apenas de metformina. Mencionou que o medicamento piorava a sua dificuldade de absorção de vitamina B12 e o seu desconforto gástrico já existentes em razão da doença celíaca.

Por não ter alcançado o controle glicêmico adequado apenas com metformina, iniciou a insulinoterapia com degludeca (ação prolongada) e asparte (ação rápida). Relatou que o tratamento com as insulinas contribuiu positivamente para a qualidade da sua alimentação, estabilizou a doença, diminuiu a HbA de 6,5% para 5,8% e melhorou os índices de colesterol e triglicerídeos. A participante apresentou dois eventos de hipoglicemia após o tratamento, mas considera que eles ocorreram por um erro de cálculo do tempo de digestão da asparte. Ao iniciar o uso da insulina de ação rápida, apresentou reação adversa nos três primeiros dias, com sintomas semelhantes aos de ansiedade. Mencionou ter 1,70 m de altura e pesar 58 kg. Geralmente, recorre a seis doses de insulina rápida por dia, podendo a quantidade variar até oito doses, considerando que eventualmente sai da dieta.

Enfatizou que o uso das insulinas de ação rápida precisa basear-se em ações educativas para o paciente, para que ele seja capaz de conduzir o tratamento, entenda como elas funcionam no organismo, saiba como deve se alimentar e utilizar as tiras de dedo que medem a glicose no sangue para guiarem o uso da insulina, entre outros aspectos. Considerando que existe muita desinformação sobre a doença, afirma que a alimentação adequada está associada a diferentes aspectos sociais e econômicos, que não devem ser relacionados à culpabilização individual do paciente.

Nesse sentido, relatou que trabalha com alguns pacientes celíacos com diabetes e que, recentemente, a filha de uma associada foi hospitalizada com cetoacidose diabética, recebendo alta e duas canetas de insulinas: uma de ação rápida e outra prolongada. A mãe saiu do hospital sem entender a função de cada uma e como deveria utilizá-las. Além disso, foi prescrita uma dose fixa da insulina de ação rápida, de modo que a alimentação da filha passou a ser baseada na dose da insulina e não o contrário. Mencionou também o caso de sua mãe, que tem 91 anos, come pouco, recebe insulina regular pelo SUS e usava quatro doses antes do almoço, passando muito mal com a alta dosagem. Quanto a isso, diz que a dosagem era alta por considerar apenas o peso e altura da paciente, sem avaliar suas especificidades. A família comprou um sensor flash para entender como funciona o quadro clínico da mãe e o endocrinologista diminuiu a dosagem da insulina regular de 45 mL para 15 mL. A mudança conseguiu abaixar o índice de HbA e estabilizar o quadro da doença da sua mãe.

Normalmente usa as tiras de dedo da seguinte forma: uma em jejum e outra após as refeições (entre uma e duas horas depois). Por fim, relatou que todo o tratamento é custeado por conta própria, tendo que

abdicar de algumas atividades sociais para realizá-lo. O seu gasto mensal atual é, em média, de R\$ 400,00 a R\$ 500,00 por mês, caso não use o sistema flash.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do comitê de medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos análogos de insulina de ação rápida asparte, lispro e glulisina para o tratamento de pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2.

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

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

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

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

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

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

13. CONSULTA PÚBLICA

No contexto da Consulta Pública nº 62/2024, aberta pela Conitec entre os dias 17/9/2024 e 7/10/2024, foram recebidas 204 contribuições. Foram excluídas da análise nove contribuições, na medida que não se relacionavam ao tema da CP em questão. Assim, foram analisadas as 195 contribuições consideradas válidas. Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

A maior parte das contribuições foi enviada por mulheres cisgênero (61%; n = 130), pessoas identificadas como brancas (70,3%; n = 137) e da região Sudeste (%; n = 120). No que se refere aos segmentos de participantes da consulta pública, os pacientes (42,6%; n = 83) constituíram a maioria, em que pese a expressiva participação de profissionais de saúde (27,7%, n = 54) e familiares, amigos e cuidadores de pacientes (20,5%; n = 40). Quanto à experiência com as tecnologias avaliadas, 163 participantes (83,6%) responderam já terem tido experiência com esses tratamentos. As características dos contribuintes são sumarizadas na Tabela 10.

Tabela 10. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 62/2024 - Insulinas análogas de ação rápida para tratamento do diabetes mellitus tipo 2, outubro de 2024, Brasil.

Variáveis	n (N = 195)	%
Sexo		
Homem cisgênero	61	31,4
Mulher cisgênero	130	67
Outros	3	1,6
Cor ou Etnia		
Amarelo	6	3,1
Branco	137	70,3
Pardo	42	21,5
Preto	9	4,6
Indígena	1	0,5
Faixa etária		
18-24	8	3,3
25-39	89	47,5
40-59	82	40,8
60 em diante	16	8,4

Região		
Norte	7	3,6
Nordeste	23	11,8
Sul	31	15,9
Sudeste	120	61,5
Centro-Oeste	14	7,2
Contribuição por segmento		
Paciente	83	42,6
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	40	20,5
Profissional de saúde	54	27,7
Interessado no tema	13	6,7
Empresa	1	0,5
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	0,5
Organização da Sociedade Civil	3	1,5
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	193	99
Não tenho opinião própria	2	1
Experiência com a tecnologia		
Não	32	16,4
Sim, como profissional de saúde	52	26,7
Sim, como paciente	82	42
Sim, como cuidador ou responsável	29	14,9

Fonte: Consulta Pública nº 62/2024, Conitec.

Dos 195 respondentes, 193 (99%) manifestaram-se favoravelmente à incorporação das à incorporação das tecnologias avaliadas e à recomendação preliminar da Conitec e dois (1%) não tinham opinião formada. Nesse sentido, destacaram-se a problemática do acesso, sobretudo no que diz respeito ao alto custo das tecnologias, a oferta de atendimento a grupos não atendidos ou a demandas específicas e a necessidade de introduzir novas tecnologias no SUS para tratamento da DM2, no sentido de acompanhar o avanço científico-tecnológico em saúde. Além disso, foram citadas a grande prevalência/incidência dessa condição clínica no Brasil, a potencial economia para o sistema de saúde relacionada à possível incorporação, por vezes conectada pelos participantes à possibilidade de evitar complicações clínicas da doença em pauta, assim como a garantia do direito à saúde.

É digna de nota ainda a referência à eficácia ou à efetividade das tecnologias em avaliação no que diz respeito ao controle glicêmico, ajudando a evitar hiper e hipoglicemias, e à estabilização da doença. Destacam-se também a rapidez de ação das tecnologias e o incremento da qualidade de vida, em especial quanto à alimentação. Fez-se menção ainda à necessidade de ampliar o leque de alternativas terapêuticas para DM2, de maneira que seja possível contemplar as necessidades singulares de cada paciente, como também à melhora na adesão ao tratamento possivelmente proporcionada pelas insulinas de ação rápida, as quais também foram consideradas seguras por alguns respondentes (Quadro 6).

Quadro 6. Argumentos favoráveis à incorporação das insulinas análogas de ação rápida para tratamento do diabetes mellitus tipo 2, presentes nas contribuições recebidas na CP nº 62/2024.

Categorias		Trechos ilustrativos
Acesso	Sentido amplo	“As insulinas análogas de ação rápida não têm valores acessíveis a todas as parcelas da população então se ela fosse incorporada ao SUS mais pessoas com diabetes tipo 2 poderiam ter acesso, melhorando a qualidade do tratamento.” (Interessado no tema)
	Alto custo	“Sou diabético. Uso diariamente e convivo com custo elevado dos medicamentos.” (Paciente)
	Atenção a grupos não atendidos ou demandas específicas	“Para os casos refratários aos tratamentos orais, a insulino terapia ainda é a terapia de resgate necessária, e se faz necessário ter mais opções disponíveis para garantir o acesso da população não atendida.” (Profissional de saúde) “Gostaria de fazer uma observação em relação aos diabéticos tipo 2 para os quais não é possível programas as refeições (demência, sequela de AVC). Considerando o envelhecimento da população e o aumento da prevalência dessas comorbidades, seria primordial a oferta de análogos de curta ação aos diabéticos tipo 2 insulínodospendentes.” (Profissional de saúde)
	Avanço científico-tecnológico	“Diante da constante evolução de tecnologia para o tratamento do paciente com diabetes, é muito importante que a assistência ofertada pelo SUS contemple essas novas tecnologias.” (Paciente)
Alta incidência/prevalência		“(…) a diabetes é uma doença de grande incidência no país.” (Interessado no tema) “Diabetes Mellitus tipo 2 tem uma grande prevalência na população (…)” (Profissional de saúde)
Economia para o sistema		“A incorporação de tecnologias é uma necessidade, ao longo prazo ela representará economia de

		custos para o setor público, na medida em que, facilitam o tratamento e adesão do paciente, evitando complicações agudas, irreversíveis, as quais acabariam sendo custeadas do mesmo modo pelo estado, por exemplo, com medicamentos de alto custo para retinopatia diabética, etc” (Paciente)
Evitar complicações		
Comodidade de uso		“(…) as canetas de aplicação garantem maior facilidade e precisão na aplicação da dose de insulina prescrita, melhorando engajamento no autocuidado e reduzindo graves riscos associados à aplicação de dose maior ou menor que a recomendada.” (Paciente)
Direito à saúde		“A saúde é um direito constitucional de todo cidadão brasileiro (...)” (Interessado no tema)
Qualidade de vida		“(…)Para assim ter um pouco mais de liberdade para comer o que tem vontade sem sentir medo da glicemia subir e causar uma hiperglicemia.” (Paciente)
Eficácia/efetividade	Controle da doença	“Acredito que as insulinas devem ser incorporadas aos SUS para auxiliar pacientes diabetes tipo 2 para redução e controle diabetes tipo 2.” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Controle da glicemia	“As insulinas análogas de ação rápida e ultra-rápida mimetizam melhor a secreção fisiológica de insulina no pâncreas, diminuindo hipoglicemias e melhoram o controle glicêmico” (Profissional de saúde)
Rapidez da ação		“As insulinas análogas de ação rápida são de início de ação mais rápido e término também mais rápido que insulina regular.” (Profissional de saúde)
Adesão ao tratamento		“(…) A introdução de insulina rápida no SUS (...) irá permitir maior flexibilidade no horário das refeições, eliminando a necessidade de esperar antes de comer (30 minutos), o que facilita a adesão ao tratamento (...)” (Profissional de saúde)

Mais alternativas terapêuticas	“Existem diversos tipos de insulina no mercado, como cada indivíduo é único, seria muito importante uma vasta oferta de marcas diferentes para uma escolha mais apropriada.” (Familiar, amigo ou cuidador)
Segurança	“Sendo diabetes tipo 1 ou tipo 2, a partir do momento que deve entrar na insulinoterapia, é mais seguro o uso de insulina análogas pois a estabilidade glicemia é muito maior.” (Familiar, amigo ou cuidador)

Fonte: CP nº 62/2024, Conitec.

Quanto à experiência com as tecnologias em avaliação, foram apontados alguns aspectos positivos que vão ao encontro daqueles elencados acerca do posicionamento favorável à incorporação. São eles: maior adesão ao tratamento, efetividade⁴ – representada, principalmente, pelo controle da doença, da glicemia e do índice de hemoglobina glicada – e comodidade de uso, além da melhora na qualidade de vida. Foram também mencionados o início mais rápido da ação e o seu tempo de duração mais curto. Novamente, as tecnologias avaliadas foram consideradas seguras e capazes de evitar complicações a médio e longo prazo, o que poderia representar uma economia de gastos para o SUS (Quadro 2).

Quadro 7. Aspectos relativos aos efeitos positivos e facilidades das tecnologias avaliadas.

Categorias		Trechos ilustrativos
Adesão ao tratamento		“(…) O uso em canetas facilita adesão e segurança da dose, além de conforto com a agulha.” (Profissional de saúde)
Comodidade de uso		
	Controle da doença	“Com insulinas análogas de ação rápida é possível ter controle mais efetivo do diabetes.” (Profissional de saúde)

⁴ Uma contribuição mencionou a maior efetividade do uso das tecnologias avaliadas em gestantes: “Em gestantes o controle mais rígido precisa ser feito com esses análogos rápidos pois a rigidez aumenta hipoglicemia durante o pós-refeição” (Profissional de saúde).

Efetividade		“Percebi que o meu controle glicêmico foi melhorado significativamente após tomar a aspart. Minha hemoglobina glicada no exame anterior ao início do tratamento foi 8 (muito alto e perigoso para minha saúde), mesmo eu tomando insulinas insulina NPH e Regular regularmente e diariamente, após a troca de insulina minha hemoglobina glicada foi 7, valor de referência para pacientes diabéticos.” (Paciente)
	Controle da glicemia	
	Hemoglobina glicada	
Qualidade de vida		“A qualidade de vida melhorou 100%, o manuseio da doença ficou muito mais facilitado, estável, previsível, sem labeabilidade. As insulinas são de fácil manejo, a qualidade de vida do paciente é outra, os objetivos glicêmicos são melhor atendidos.” (Paciente)
Início da ação		“As insulinas de ação rápida têm ação mais rápida e tempo de ação mais curto. Isso impede a sobreposição de ação de insulina nas refeições durante o dia.” (Familiar, amigo ou cuidador)
Duração da ação		
Segurança		“(…) MENOS EFEITOS ADVERSOS PRESENTES NA INSULINA RÁPIDA” (Paciente)
Evitar complicações		“(…)a redução de internações e complicações contribui para a economia de recursos no sistema de saúde.” (Profissional de saúde)
Economia para o sistema		

Fonte: CP nº 62/2024, Conitec.

No que tange aos aspectos negativos do uso das insulinas de ação rápida, fez-se notar a problemática do acesso, frequentemente relacionada ao alto custo desses medicamentos: “Preço. E infelizmente não está disponível na rede pública” (Paciente). Ademais, destacou-se a possibilidade de ocorrência de hipoglicemias, como se pode ver neste relato de um paciente:

Risco de hipoglicemia seja em situações de DESATENÇÃO (confundir a caneta de insulina FIASP com a caneta de insulina basal insulina degludeca e confundir as doses tomadas antes das refeições) ou de erros na contagem de carboidratos de vindas de produtos industrializados ou refeições fora do lar (sem possibilidade de ter informações seguras sobre a quantidade de carboidratos ingeridas). (Paciente)

Foi citada, ainda, a necessidade de monitoramento dos índices glicêmicos – “Necessidade de monitoramento rigoroso dos níveis de glicose.” (Profissional de saúde) – e de ajuste das doses: “Ajustes de doses, mas isso em pouquíssimos dias já é totalmente resolvido” (Paciente).

Cabe ressaltar, porém, que um quantitativo significativo de respondentes (61 menções) afirmou não haver quaisquer efeitos negativos ou dificuldades na sua experiência com as insulinas de ação rápida.

Os participantes da consulta pública também se referiram a outras tecnologias com que tiveram experiência no tratamento da DM2. Entre os medicamentos mais citados, estão as insulinas NPH, regular, glargina e degludeca, assim como os medicamentos cloridrato de metformina, gliclazida, cloridrato de pioglitazona, dapaglifozina, empaglifozina, linagliptina e semaglutida (Figura 14).

Figura 14. Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.



Fonte: CP nº 62/2024, Conitec.

Fora do escopo medicamentoso, foram mencionados (ainda que em menor escala) o autoteste para monitoramento da glicose (sensor/transmissor), a bomba de infusão de insulina, aparelhos e tiras para medição da glicemia no sangue. Acerca de seus efeitos positivos e facilidades, destacaram-se o melhor controle glicêmico e da doença, como também a menor ocorrência de complicações, ainda que de forma limitada. Ressaltaram-se também a facilidade de acesso (principalmente via SUS), a comodidade de uso, a perda de peso, a segurança, bem como os ganhos em termos de sobrevida e de qualidade de vida. No caso específico dos sensores de glicose, fez-se referência à melhora no monitoramento da glicemia (Quadro8). A ausência (ou parca presença) de resultados positivos foi abordada por 13 respondentes.

Em termos de seus efeitos negativos e dificuldades, foi mencionada a inefetividade ou efetividade parcial/temporária – atrelada, principalmente, à piora no controle glicêmico e da doença e nos índices de hemoglobina glicada. Foram ainda citados eventos adversos, por exemplo, aumento de peso, diarreia,

taquicardia, disfunção erétil, náuseas e vômitos, bem como complicações da doença (p. ex. cetoacidose diabética). Outros problemas levantados pelos participantes diziam respeito à dificuldade de acesso, à demora para início da ação de outras insulinas, à dificuldade de uso (sobretudo devido à necessidade de usar muitos medicamentos ou fazer várias aplicações por dia) e à piora na adesão ao tratamento e na qualidade de vida.

Quadro 8. Efeitos positivos e efeitos negativos de outras tecnologias citadas pelos respondentes.

Categorias			Trechos ilustrativos
Efeitos positivos e facilidades	Efetividade	Controle da doença	“Auxílio no controle diário da diabetes” (Familiar, amigo ou cuidador)
		Controle da glicemia	“(…) Insulinas longas também melhoram muito o controle [glicêmico] e reduzem a ocorrência de hipoglicemia.” (Profissional de saúde)
	Evitar complicações		“Sou portadora de diabetes do Tipo 1 há 41 anos e graças às insulinas estou viva e bem até hoje... Sem sequelas.” (Paciente)
	Acesso		“O fato de ser distribuído pelo SUS.” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Comodidade de uso		“Melhoram o esquema posológico, sendo mais cômodo para o paciente a utilização, dessa forma, facilita na adesão.” (Profissional de saúde)
	Perda de peso		“os análogos de GLP-1 são muito eficazes quando se trata de DM2 associado à obesidade visto que a perda de peso é essencial para um bom controle do DM2 e até mesmo remissão.” (Paciente)

	Sobrevida		“quando não havia nenhuma alternativa com perfil de ação melhor (como é o caso da insulina ultra-rápida) era suficiente para manter o paciente vivo, porém dificilmente livre de complicações” (Profissional de saúde)
	Qualidade de vida		“Melhora na qualidade de vida, e possibilidade de ter experiência com todos os alimentos.” (Paciente)
	Segurança		“Manteve os índices em controle preservando os efeitos colaterais dos picos e vales.” (Paciente)
	Melhor monitoramento		“A UTILIZAÇÃO DO [autoteste para monitoramento da glicose - sensor/transmissor] QUE APRESENTA DIVERSOS CENÁRIOS E ALERTAS, BEM COMO HISTÓRICO CONTÍNUO DO QUADRO GLICÊMICO DA PACIENTE.” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Inefetividade efetividade parcial/temporária	Controle da doença	“No meu caso como paciente não consegui ter controle da doença.” (Paciente)
		Controle da glicemia	“Não havia estabilização no controle glicêmico onde a Hemoglobina Glicada permanecia na faixa dos 9%” (Paciente)
		Hemoglobina glicada	
	Eventos adversos		“Diarreia no uso da medicação cloridrato de metformina” (Paciente)

Efeitos negativos e dificuldades	Complicações		“Entrei em coma por cetoacidose diabética.” (Paciente)
	Dificuldade de uso	Número de aplicações	“(…) maior número de aplicações” (Profissional de saúde)
		Número de medicamentos	“(…) Já os hipoglicemiantes orais muitas vezes precisam ser associados a outras medicações para terem melhor eficácia.” (Profissional de saúde)
	Dificuldade de acesso		“Já tive experiência com semaglutida, foi ótimo, porém não consegui manter o tratamento pelo custo elevadíssimo” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Demora para início da ação		“pico de ação tardio, precisa ser aplicado pelo menos meia hora antes das refeições praticamente impossibilitando a terapia intensiva com contagem de carboidratos, que atualmente é considerada a estratégia padrão ouro no tratamento do diabetes insulínica dependente” (Profissional de saúde)
	Pior adesão ao tratamento		“Alguns usuários não se adaptam ao uso desta opção [insulina NPH], conforme relatado nos laudos médicos.” (Profissional de saúde)
	Pior qualidade de vida		“impossibilidade de dirigir, ficar sozinha, me exercitar, ter uma vida independente” (Paciente)

Vale frisar a quantidade relevante de menções (25) à ausência de efeitos negativos ou dificuldades, o que pode estar relacionado ao fato de que, simultânea ou proximamente ao período da CP nº 62/2024, havia outras tecnologias para DM2 em avaliação e que foram substancialmente citadas pelos participantes. Traçado esse panorama, foi possível perceber que os participantes da Consulta Pública nº 62/2024 defenderam a incorporação dos análogos de insulina de ação rápida asparte, lispro e glulisina para o tratamento de pacientes adultos com DM2. De maneira geral, as contribuições apontaram para a maior efetividade, uma maior qualidade de vida, uma maior comodidade de uso e a diminuição na ocorrência de complicações clínicas, o que, segundo alguns respondentes, poderia gerar uma economia para o SUS.

Semelhantemente, tais aspectos também foram citados como efeitos positivos e facilidades das tecnologias avaliadas, além da rapidez de início e duração da ação e da segurança; ao passo que o acesso e o risco de hipoglicemias, que demandaria monitoramento rigoroso dos níveis glicêmicos, seriam as principais dificuldades mencionadas.

13.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas sete contribuições técnico-científicas enviadas por profissionais de saúde, sociedades médicas, empresas e secretarias estaduais de saúde. Todas foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec de incorporar os análogos de insulina de ação rápida e ressaltaram sua eficácia e segurança e a importância de sua disponibilidade no SUS para pacientes com DM2.

Contribuições de sociedades médicas

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), subscrita pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), *International Diabetes Federation* (IDF), Câmara Técnica de Diabetes do Conselho Regional de Medicina da Paraíba (CRM/PB), FENAD (Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes), ANAD (Associação Nacional de Atenção ao Diabetes), ADJ-Diabetes Brasil e Instituto Diabetes Brasil (IDB) apresentou contribuição técnico científica em que reafirma a importância dos análogos de insulina no tratamento dos pacientes:

“...Há de se levar em consideração a evolução da insulinoterapia que traz comodidades terapêuticas como, a redução do hiato de tempo entre a administração da insulina e o início da refeição e a redução do número de administrações ao dia, por mimetizarem melhor a ação da insulina fisiologicamente secretada nos períodos entre as refeições e ao dormir (insulina basal) e da insulina secretada para a manutenção da glicemia adequada após as refeições (insulina bolus). Em relação à experiência clínica com os AIAP, percebe-se que os seus perfis farmacológicos se traduzem em respostas terapêuticas dos seus usuários, como: 1) maior duração de ação, permitindo menos administrações diárias, maior satisfação com o tratamento e melhora da adesão ao tratamento; 2) menor variabilidade em sua ação, permitindo maior previsibilidade no controle glicêmico e 3) ausência, ou redução importante, dos seus

picos de ação, reduzindo riscos de hipoglicemia por um simples atraso para a refeição, ou o pior, no período do sono.”

Neste contexto, os membros da SBD sugerem que os análogos de insulina de ação rápida sejam inicialmente disponibilizados para populações que seriam mais beneficiadas com o seu uso. De acordo com a entidade, estes seriam: Pacientes com pior controle da glicemia pós-prandial; Pacientes com grande variabilidade glicêmica; Pacientes com hipoglicemias noturnas e graves; Pacientes com IMC < 30 kg/m²; Pacientes mais idosos e com mais tempo de diagnóstico; Mulheres com DM2 gestantes; Pacientes com redução das funções renal e hepática; Pacientes que não conseguem antecipar a administração da insulina humana regular.

Com relação às gestantes, a contribuição ressalta a importância da disponibilidade de análogos de insulina para mulheres gestantes e salienta que a asparte é classificada como categoria A de risco na gestação, sendo a mais indicada para esta população.

Esclarecemos, no entanto, que o presente relatório se refere à população adulta não gestante com DM2, de forma que as evidências sobre a eficácia e segurança do uso de análogos de insulinas de ação rápida não foram avaliadas para esta população neste relatório.

Sobre os estudos econômicos, a SBD questionou as estimativas sobre o tamanho da população elegível empregada na análise de impacto orçamentário em que foi considerado que 7% dos pacientes com DM2 utilizam insulina. Segundo a contribuição, o percentual de pacientes com DM2 que utiliza insulina pós-prandial seria de cerca de 8,7% de acordo com um estudo observacional brasileiro que incluiu 1.115 pacientes com DM2 (28).

Contribuições de empresas fabricantes

As empresas Eli Lilly e Novo Nordisk expressaram seu apoio à recomendação preliminar da CONITEC de incorporar a classe das insulinas análogas de ação rápida (asparte, lispro e glulisina) no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. A empresa Novo Nordisk ressaltou ainda que um modelo econômico com horizonte temporal mais longo e que considerasse os custos relacionados às comorbidades da diabetes poderia resultar em maior benefício incremental para os análogos de insulina de ação rápida comparadas à insulina humana regular.

Contribuições de Secretarias Estaduais de Saúde

A Secretarias Estaduais de Saúde (SES) de São Paulo e do Ceará enviaram contribuições em que manifestaram sua concordância com a incorporação de análogos de insulina no SUS. A SES de São Paulo

informou que atualmente atende a centenas de demandas judiciais de análogos de insulina. De acordo com a SES do Ceará:

“...Portanto, considerando a dificuldade no fornecimento de insulinas NPH e Regular, de forma contínua, para garantir o tratamento adequado de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com incremento na judicialização tanto de insulinas humanas como insulinas análogas, gerando um descontrole de gastos por ausência de Políticas Públicas que contemplem tais alternativas consideradas igualmente eficazes e seguras, concluímos a favor da incorporação das insulinas análogas de ação rápida (asparte, lispro e glulisina).”

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de novembro de 2024, deliberaram por unanimidade dos presentes pela recomendação favorável à incorporação dos análogos de insulina de ação rápida para tratamento do diabetes tipo 2, desde que se respeitem os seguintes critérios: estabilidade das parcerias produtivas e a inserção gradual na rede, a fim de viabilizar ações de planejamento e critérios para a dispensação preconizados pelo Ministério da Saúde. A incorporação das insulinas análogas de ação rápida tem como objetivo ampliar o leque terapêutico para os pacientes com diabetes tipo 2, frente a riscos potenciais de desabastecimento de insulina regular humana no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 946/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 58, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os análogos de insulina de ação rápida para tratamento do diabetes mellitus tipo 2, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.112531/2024-51.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os análogos de insulina de ação rápida para tratamento do diabetes mellitus tipo 2, desde que se respeitem os seguintes critérios visando garantir o acesso da população: preço competitivo entre as moléculas, estabilidade das parcerias de desenvolvimento produtivo e de inovação e a inserção gradual na rede, a fim de viabilizar ações de planejamento para a dispensação preconizados pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb 8;14(2):88–98.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753–86.
3. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016.
4. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019 Jan 31;62(1):3–16.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Cadernos de Atenção Básica, n. 16. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília; 2006.
6. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023 Jul;402(10397):203–34.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD) Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. 2020.
8. Pereda P, Boarati V, Guidetti B, Duran AC. Direct and Indirect Costs of Diabetes in Brazil in 2016. *Ann Glob Health*. 2022 Mar 3;88(1).
9. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria De Ciência TEI e do CEIDS. Portaria Sectics/Ms Nº 7, De 28 De Fevereiro De 2024 Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabete Melito Tipo 2. 2024.
10. Rolla A. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Advantages of Insulin Analogues and Premixed Insulin Analogues Over Human Insulins: Impact on Efficacy and Safety. *Am J Med*. 2008 Jun;121(6):S9–19.
11. Allen K V., Frier BM. Nocturnal Hypoglycemia: Clinical Manifestations and Therapeutic Strategies Toward Prevention. *Endocrine Practice*. 2003 Nov;9(6):530–43.
12. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Aug 1;38(8):1583–91.
13. Field JB. Hypoglycemia: Definition, Clinical Presentations, Classification, and Laboratory Tests. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989 Mar;18(1):27–43.
14. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [Internet]. 2018 [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
15. Valla V. Therapeutics of Diabetes Mellitus: Focus on Insulin Analogues and Insulin Pumps. *Exp Diabetes Res*. 2010;2010:1–14.
16. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Dec 17;
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de G e I de T em SaúdeC de A e M e T. Relatório de Recomendação nº 434 Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II. . Brasília; 2019.
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
19. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2021 Dec 2;74(3):508–17.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.

21. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value in Health*. 2022 Jan;25(1):3–9.
22. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência TI e IE em S de AF e IEG de AFB. Nota Técnica nº 169/2022-CGAFB/DAF/SCTIE/MS . 2022.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2019 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 [recurso eletrônico]. Brasília; 2020.
24. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843.
25. Basu S, Yudkin JS, Kehlenbrink S, Davies JJ, Wild SH, Lipska KJ, et al. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018–30: a microsimulation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan;7(1):25–33.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. 2015.
27. Canadian Agency for Drugs And Technologies in Health (CADTH). Optimal Use. Optimal Second- and Third-Line Therapy in Type 2 Diabetes. . 2013.
28. de Almeida-Pititto B, Eliaschewitz FG, de Paula MA, Ferreira GC. Brazilian Type 1 and 2 Diabetes Disease Registry (BINDER): longitudinal, real-world study of diabetes mellitus control in Brazil. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*. 2022 Aug 16;3.

APÊNDICE

Patentes das insulinas análogas de ação rápida (asparte, lispro e glulisina)

1. Estratégia de busca

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

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

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

2. Patentes

2.1. INSULINA ASPARTE

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112012002934	Processos cromatográficos e seus compostos purificados	BIOCON LIMITED (IN)	09/08/2030
BR112015011179	Composições farmacêuticas aquosas estáveis compreendendo insulina humana ou um análogo ou derivado das mesmas, seu uso e processos para sua preparação	WOCKHARDT LIMITED (IN)	24/05/2033
BR112015016930	Formulações farmacêuticas estabilizadas de análogos e/ou derivados de insulina, seu processo de preparação e kits e dispositivo médico que as compreendem	SANOFI (FR)	03/02/2034
BR122019026852	Usos de formulações farmacêuticas estabilizadas de análogos e/ou derivados de insulina	SANOFI (FR)	03/02/2034
BR112016021889	Caneta para aplicação de fluido	WOCKHARDT LIMITED (IN)	13/03/2035
BR112017000175	Método de preparação de uma insulina inalável adequada para a liberação pulmonar e partículas de insulina micronizadas	AMPHASTAR PHARMACEUTICALS, INC. (US)	08/07/2035
BR112017018821	Método para determinação da quantidade de insulina e peptídeo C	QUEST DIAGNOSTICS INVESTMENTS LLC (US)	03/03/2036
BR122019026852	Usos de formulações farmacêuticas estabilizadas de análogos e/ou derivados de insulina	SANOFI (FR)	03/02/2034
BR112015016930	Formulações farmacêuticas estabilizadas de análogos e/ou derivados de insulina, seu processo de preparação e kits e dispositivo médico que as compreendem	SANOFI (FR)	03/02/2034
PI0413276	Derivado de insulina, complexo de zinco do mesmo, e, composição farmacêutica	NOVO NORDISK A/S (DK)	22/07/2024
PI0606607	Dispositivo de injeção portátil	NOVO NORDISK A/S (DK)	20/01/2026
PI0613926	Dispositivo de seringa para ejetar uma dose de medicamento	NOVO NORDISK A/S (DK)	17/07/2026
PI0823004	Processo para preparação de compostos de insulina	BIOCON LIMITED (IN)	19/09/2028
PI0905853	Processo para a produção de proteínas recombinantes, melhorando a incorporação de fosfato.	BIOCON LIMITED (IN)	05/02/2029
PI0919925	Mecanismo de seletor descendente para dispositivo de injeção	NOVO NORDISK A/S (DK)	21/10/2029
PI1014760	Preparação compreendendo insulina, nicotinamida e arginina	NOVO NORDISK A/S (DK)	25/06/2030

2.2. INSULINA LISPRO

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112012002934	Processos cromatográficos e seus compostos purificados	BIOCON LIMITED (IN)	09/08/2030
BR112016021889	Caneta para aplicação de fluido	WOCKHARDT LIMITED (IN)	13/03/2035
BR112016024357	Composições farmacêuticas compreendendo uma insulina e treprostínil, seu uso, e artigo de fabricação	ELI LILLY AND COMPANY (US)	04/05/2035
BR112017018821	Método para determinação da quantidade de insulina e peptídeo C	QUEST DIAGNOSTICS INVESTMENTS LLC (US)	03/03/2036
PI0520362	Preparação de conjugados de insulina	BIOCON LIMITED (IN)	08/07/2025
PI0823004	Processo para preparação de compostos de insulina	BIOCON LIMITED (IN)	19/09/2028
PI0905853	Processo para a produção de proteínas recombinantes, melhorando a incorporação de fosfato.	BIOCON LIMITED (IN)	05/02/2029

2.3. INSULINA GLULISINA

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112017018388	Uso de combinação farmacêutica para o controle da glicemia em indivíduo com diabetes mellitus tipo 2	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (DE)	11/03/2036
BR112017018821	Método para determinação da quantidade de insulina e peptídeo C	QUEST DIAGNOSTICS INVESTMENTS LLC (US)	03/03/2036
PI0616054	Processo para a preparação de insulina, um análogo de insulina ou um derivado de insulina, tripsina porcina, método para sua produção, dna e vetor	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (DE)	26/08/2026
PI0823004	Processo para preparação de compostos de insulina	BIOCON LIMITED (IN)	19/09/2028

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

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

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

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

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

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

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

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

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

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 06 ago. de 2024.

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

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 06 ago. de 2024.

