

Insulinas análogas de ação rápida para Diabetes Mellitus Tipo 1

Setembro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	VII
LISTA DE QUADROS	IX
LISTA DE TABELAS.....	XI
1. RESUMO EXECUTIVO	12
2. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	14
2.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO	14
2.2. TRATAMENTO RECOMENDADO	15
3. A TECNOLOGIA	18
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	22
4.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA	22
4.1.1. Desfecho: Glicemia pós-prandial.....	25
4.1.2. Desfecho de eficácia: Hemoglobina glicada	26
4.1.3. Desfecho de segurança: Hipoglicemia	27
4.1.4. Desfecho: Qualidade de vida e satisfação do paciente	33
4.2. AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	34
4.2.1. Desfecho de eficácia: Hemoglobina glicada	36
4.2.2. Desfecho de segurança: Hipoglicemia	37
4.3. AVALIAÇÃO SUPLEMENTAR DA EVIDÊNCIA CLÍNICA CONDUZIDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	39
4.3.1. Insulina lispro	41
4.3.2. Insulina asparte	43
4.4. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	47
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	48
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	50
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	53
8. IMPLEMENTAÇÃO.....	53
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
10. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	56
11. CONSULTA PÚBLICA.....	57
11.1. CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	58



11.2.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	64
11.3.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	69
12.	REFERÊNCIAS.....	72
13.	ANEXOS.....	76
13.1.	ANEXO 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PELO DEMANDANTE	76
13.2.	ANEXO 2 – META-ANÁLISES CONDUZIDAS PELO DEMANDANTE PARA O DESFECHO DE GLICEMIA PÓS-PRADIAL80	
13.3.	ANEXO 3 – <i>DIABETES TREATMENT SATISFACTION QUESTIONNAIRE (DTSQ)</i> TRADUZIDO	86
13.4.	ANEXO 4 – CONTRIBUIÇÕES MAIS EXPRESSIVAS IDENTIFICADAS NA CONSULTA PÚBLICA.....	87
14.	APÊNDICES	93
14.1.	APÊNDICE 1 - PERGUNTAS ESTRUTURADAS EM FORMATO PICO PARA AVALIAÇÃO SUPLEMENTAR PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	93
14.2.	APÊNDICE 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA ESTUDOS OBSERVACIONAIS CONDUZIDAS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	95
14.3.	APÊNDICE 3 – EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA AVALIAÇÃO SUPLEMENTAR CONDUZIDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	98
14.4.	APÊNDICE 4 – META-ANÁLISES DOS VALORES MÉDIOS DE HEMOGLOBINA GLICADA NO BASELINE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	102
14.5.	APÊNDICE 5 – PERFIS DE EVIDÊNCIA COM APRESENTAÇÃO SUMÁRIA DOS RESULTADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO MÉTODO GRADE.....	103



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DA BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS APRESENTADO PELO DEMANDANTE	24
FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO RISCO DE VIÉS POR DOMÍNIO.....	25
FIGURA 3 - DIFERENÇA ENTRE MÉDIAS DE HEMOGLOBINA GLICADA.....	26
FIGURA 4 - DIFERENÇA ENTRE MÉDIAS DE HEMOGLOBINA GLICADA: ANÁLISE DE SUBGRUPOS - ADULTOS E CRIANÇAS.....	27
FIGURA 5 - DIFERENÇA ENTRE MÉDIAS DE HEMOGLOBINA GLICADA: ANÁLISE DE SUBGRUPOS - NPH E OUTRAS INSULINAS DE AÇÃO LENTA.....	27
FIGURA 6 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA TOTAL.....	29
FIGURA 7 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA TOTAL: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE EXCLUINDO ESTUDOS COM ALTO RISCO DE VIÉS.....	29
FIGURA 8 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA TOTAL: ANÁLISE DE SUBGRUPO – ADULTOS E CRIANÇAS.....	30
FIGURA 9 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA TOTAL: ANÁLISE DE SUBGRUPO – NPH E OUTRAS INSULINAS BASAIS.....	30
FIGURA 10 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE.....	31
FIGURA 11 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE: ANÁLISE DE SUBGRUPO – NPH E OUTRAS INSULINAS BASAIS.....	31
FIGURA 12 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE: ANÁLISE DE SUBGRUPO – ADULTOS E CRIANÇAS.....	32
FIGURA 13 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA NOTURNA.....	32
FIGURA 14 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA NOTURNA: ANÁLISE DE SUBGRUPO – ADULTOS E CRIANÇAS.....	33
FIGURA 15 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA NOTURNA: ANÁLISE DE SUBGRUPO – NPH E OUTRAS INSULINAS BASAIS.....	33
FIGURA 16 - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA LISPRO VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE.....	42
FIGURA 17 - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA LISPRO VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: HEMOGLOBINA GLICADA AO FINAL DO ESTUDO.....	43
FIGURA 18 - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA ASPARTE VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE.....	44
FIGURA 19 - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA ASPARTE VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: HEMOGLOGINA GLICADA AO FINAL DO ESTUDO.....	45
FIGURA 20 – RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: CAFÉ-DA-MANHÃ.....	80
FIGURA 21 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ALMOÇO.....	80



FIGURA 22 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: JANTAR.	81
FIGURA 23 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: TOTAL.	81
FIGURA 24 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS ADULTOS X CRIANÇAS – CAFÉ-DA-MANHÃ.	82
FIGURA 25 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS ADULTOS X CRIANÇAS – ALMOÇO.	82
FIGURA 26 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS ADULTOS X CRIANÇAS – JANTAR.	83
FIGURA 27 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS ADULTOS X CRIANÇAS – TOTAL.	83
FIGURA 28 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS NPH X OUTRAS INSULINAS DE AÇÃO LENTA – CAFÉ-DA-MANHÃ.	84
FIGURA 29 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS NPH X OUTRAS INSULINAS DE AÇÃO LENTA – JANTAR.	84
FIGURA 30 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS NPH X OUTRAS INSULINAS DE AÇÃO LENTA – TOTAL.	85
FIGURA 31 - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA LISPRO VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: HEMOGLOBINA GLICADA NO BASELINE.	102
FIGURA 32 - - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA ASPARTE VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: HEMOGLOBINA GLICADA NO BASELINE.	102



LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS DAS INSULINAS DISPONÍVEIS NO SUS.	16
QUADRO 2 - PADRÕES DE GLICEMIA ADOTADOS PELA ADA (10).	16
QUADRO 3 - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO DA INSULINA ASPARTE. *PMVG 0% DE 20/06/2016.	18
QUADRO 4 - PREÇOS PRATICADOS EM COMPRAS PÚBLICAS (2016) E PREÇOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE (2015) PARA INSULINA ASPARTE. **BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) EM 07/2016. ***BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) PARA COMPRAS DE 2015.	19
QUADRO 5 - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO DA INSULINA LISPRO. *PMVG 0% DE 20/06/2016.	19
QUADRO 6 - PREÇOS PRATICADOS EM COMPRAS PÚBLICAS (2016) E PREÇOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE (2015) PARA INSULINA LISPRO. **BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) EM 07/2016. ***BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) PARA COMPRAS DE 2015.	20
QUADRO 7 - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO, PREÇOS PRATICADOS EM COMPRAS PÚBLICAS (2016) E PREÇOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE (2015) PARA INSULINA GLULISINA. *PMVG 0% DE 20/06/2016. **BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) EM 07/2016. ***BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) PARA COMPRAS DE 2015.	21
QUADRO 8 - PRINCIPAIS DIFERENÇAS DAS INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA.	21
QUADRO 9 - CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	48
QUADRO 10 - PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO EM USO DE INSULINAS ANÁLOGAS APRESENTADA PELO DEMANDANTE.	50
QUADRO 11 - DOSES DE INSULINA DE AÇÃO RÁPIDA APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.	50
QUADRO 12 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO COM A INCORPORAÇÃO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA DM1 COM DOSE MÉDIA DE 15,75 . * DESCONSIDERANDO COMPRA DE GLUSILINA; PREÇO MÉDIO DO FRASCO DE R\$ 36,33.	51
QUADRO 13 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO COM A INCORPORAÇÃO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA DM1 COM DOSE MÉDIA DE 26,25 UI. * DESCONSIDERANDO COMPRA DE GLUSILINA; PREÇO MÉDIO DO FRASCO DE R\$ 36,33.	51
QUADRO 14 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO COM A INCORPORAÇÃO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA DM1 COM DOSE MÉDIA DE 15,75 APRESENTADO PELO DEMANDANTE NA CONSULTA PÚBLICA.	68
QUADRO 15 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO COM A INCORPORAÇÃO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA DM1 COM DOSE MÉDIA DE 26,25 UI. APRESENTADO PELO DEMANDANTE NA CONSULTA PÚBLICA.	69



QUADRO 14 - EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM INSULINA LISPRO EM COMPARAÇÃO COM INSULINA REGULAR EM ADULTOS.	98
QUADRO 15 - EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM INSULINA LISPRO EM COMPARAÇÃO COM INSULINA REGULAR EM CRIANÇAS.	99
QUADRO 16 - EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM INSULINA ASPARTE EM COMPARAÇÃO COM INSULINA REGULAR EM ADULTOS EM ESTUDOS PARALELOS.	100
QUADRO 17 - EXTRAÇÃO DOS DADOS DO ESTUDO QUE AVALIOU INSULINA ASPARTE EM COMPARAÇÃO COM INSULINA REGULAR EM CRIANÇAS.	101
QUADRO 18 - EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM INSULINA ASPARTE EM COMPARAÇÃO COM INSULINA REGULAR EM ADULTOS EM ESTUDOS CROSSOVER.	101



LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PERGUNTA ESTRUTURADA APRESENTADA PELO DEMANDANTE (PICO).....	22
TABELA 2 - ESTUDOS DE EFICÁCIA INCLUÍDOS PARA AVALIAÇÃO SUPLEMENTAR PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.	41
TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 25 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.	58
TABELA 3 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: LISPRO EM ADULTOS.	93
TABELA 4 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: LISPRO EM CRIANÇAS.	93
TABELA 5 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: ASPARTE EM ADULTOS.	93
TABELA 6 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: ASPARTE EM CRIANÇAS.	93
TABELA 7 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: GLULISINA EM ADULTOS.....	94
TABELA 8 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: GLULISINA EM CRIANÇAS.....	94



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Insulinas análogas de ação rápida – Asparte (NovoRapid®), Lispro (Humalog®) e Glulisina (Apidra®)

Indicação: Diabetes Mellitus Tipo 1

Demandante: Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD

Contexto: O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) refere-se a um conjunto de alterações metabólicas que se apresenta com hiperglicemia constante em função da deficiência na produção de insulina pelo pâncreas. Indivíduos com DM1 dependem da administração de insulinas exógenas para manter os níveis de glicose no sangue na faixa da normalidade. Quando não devidamente controlado, o DM1 pode provocar episódios graves de hipoglicemia e cetoacidose a curto prazo, assim como alterações micro e macrovasculares a longo prazo. Não há dados específicos sobre a prevalência de DM1 na população brasileira, mas estima-se que mais de 600.000 pessoas vivem hoje com esta condição. O Ministério da Saúde dispõe de linha de cuidado para DM, com o objetivo de controlar a glicemia e desenvolver o autocuidado nos pacientes. Parte da estratégia inclui a prescrição de insulinas em esquema intensivo. Estão à disposição a insulina humana NPH, para a manutenção basal da glicemia, e a insulina humana regular, de ação rápida, a ser administrada cerca de 30 minutos antes das refeições.

Pergunta: O uso de insulinas análogas de ação rápida é eficaz, seguro e custo efetivo em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 quando comparado à insulina humana regular?

Evidências clínicas: A partir da evidência apresentada pelo demandante e avaliação suplementar conduzida pela Secretaria-Executiva da CONITEC, a melhor evidência atualmente disponível sobre o uso das insulinas análogas de ação rápida para pessoas com DM1 é baseada em estudos com alto risco de viés, pouco tempo de seguimento, acompanhamento de poucos pacientes e patrocínio das empresas produtoras das insulinas. Os resultados com superioridade estatística foram observados apenas em desfechos substitutos e com alta heterogeneidade. Não há evidência disponível para eventos micro e macrovasculares a longo prazo com utilização de insulinas análogas de ação rápida. Não foi observada superioridade das insulinas análogas de ação rápida para crianças e adolescentes em quaisquer desfechos comparadas à insulina humana regular. Identificou-se benefício superior apenas com a utilização da insulina lispro em adultos, na qual a incidência de episódios de hipoglicemia grave passou de 1 episódio de hipoglicemia grave a cada 10 meses para 1 episódio a cada 18 meses.



Em crianças, as insulinas análogas apresentaram tanto menor quanto maior risco de episódios de hipoglicemia grave.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma avaliação econômica de custo-utilidade comparando todo o grupo de insulinas análogas de ação rápida à insulina humana regular, na perspectiva do SUS, por meio de um modelo de árvore de decisão com três desfechos clínicos finais: sem hipoglicemias, hipoglicemias eventuais e hipoglicemias frequentes. A população-alvo incluía todos os pacientes com DM1, horizonte temporal de um ano e custos diretos apenas com a aquisição dos medicamentos. Os resultados da avaliação econômica variaram entre R\$ 61.551,52 e R\$ 170.045,37 por QALY ganho. Diante da não comprovação de superioridade dessas insulinas análogas, o adequado seria a condução de uma análise de custo-minimização, em que a intervenção de menor custo seria dominante em relação às demais.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário incremental em 5 anos estimado pelo método do demandante foi entre R\$ 242 milhões e R\$ 404 milhões, com a variação dependente da dose recomendada. A taxa de difusão utilizada foi de 30%, 40%, 60%, 80% e 100%, o que foi considerada subestimada, uma vez que se trata de medicamentos com longo tempo de mercado, grande experiência dos prescritores e expectativa dos pacientes. Também é importante apontar que a apresentação de 3 mL seria a mais adequada, uma vez que com a dose média praticada haveria desperdício de metade do frasco-ampola de 10 mL.

Experiência Internacional: Reino Unido, Canadá e Austrália incluem insulinas análogas de ação rápida entre as opções terapêuticas disponíveis para diabetes mellitus. Agências de ATS da Alemanha (IQWiG) e Espanha (AETSA) concluíram por não haver comprovação de superioridade das insulinas análogas de ação rápida sobre a insulina humana regular.

Decisão: Os membros do Plenário da CONITEC recomendaram inicialmente pela não incorporação no SUS das insulina análogas de ação rápida – asparte, lispro e glulisina – para o tratamento de pessoas com Diabetes Mellitus tipo 1. A consulta pública recebeu 1092 contribuições, sendo 118 técnico-científicas e 974 de experiência ou opinião. Houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial, tendo como recomendação final da CONITEC a incorporação das insulinas para DM1, mediante negociação de preço e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.



2. CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição

O Diabetes Mellitus (DM) refere-se a um conjunto de alterações metabólicas bastante heterogêneas que em comum apresentam-se com hiperglicemia constante. A diferença recai na causa da hiperglicemia, que pode ser pela falta de produção suficiente de insulina ou quando a insulina disponível não produz todos os seus efeitos. Também é possível que ambos os mecanismos estejam presentes (1–3).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece hoje três tipos de DM: tipo 1, tipo 2 e gestacional. No Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), ocorre uma produção deficiente de insulina pelo pâncreas devido à destruição das células β pancreáticas. A destruição pode ocorrer por meio do ataque do próprio sistema imunológico (células T) às células β , ou por mecanismos ainda não conhecidos. Em ambos os casos, não há uma causa definida ou fator de risco que possa ser prevenido (1,3). Os sintomas comumente aparecem ainda na infância e geralmente incluem poliúria, polidipsia e perda ponderal importante (3).

De forma breve, o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é caracterizado pela utilização ineficiente da insulina produzida e tem como principais fatores de risco o sobrepeso e a obesidade, sendo portanto prevenível. O Diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma condição temporária em gestantes, mas que pode resultar em complicações durante o parto e nascimento (1). Essas condições, DM2 e DMG, não serão o foco deste relatório.

Indivíduos com DM1 dependem da administração de insulinas exógenas para manter a glicemia na faixa da normalidade. Antes dessa possibilidade de tratamento, pessoas com DM1 tinham menos de dois anos de expectativa de vida (4). Quando a glicemia não é controlada, as consequências podem ser ameaçadoras à vida. Complicações agudas incluem desmaios e necessidade de hospitalização nos casos de hipoglicemia e cetoacidose. Em longo prazo, a glicemia não controlada pode desencadear efeitos micro e macrovasculares, como retinopatia, nefropatia, neuropatia e doenças cardiovasculares (1). Os efeitos da DM1 não controlada, seja nos episódios de hipoglicemia imediata ou nas complicações a longo prazo, afetam todos os domínios de qualidade de vida das pessoas com essa condição (5).

Não há dados específicos sobre a prevalência e incidência de DM1 na população brasileira. Os últimos resultados do inquérito Vigitel (2015) estimaram em 8% (entre 4,1% e 9,5%) o percentual de pessoas com DM na população adulta, obtido de forma auto-referida



(6). O mesmo percentual consta no Relatório Global de Diabetes da Organização Mundial da Saúde publicado este ano (2016) (1). A Associação Americana de Diabetes aferiu em sua população cerca de 5% de pessoas com DM1 entre todos os diagnósticos de diabetes mellitus (ADA), enquanto no Canadá somavam 10% (5).

Aplicando essas estimativas ao total da população brasileira, chega-se a mais de 800.000 pessoas vivendo com DM1 hoje no país. Em estimativa conduzida em Bauru/SP entre os anos 1986 e 2006, foi identificada prevalência de 31.600 crianças abaixo de 15 anos com DM1 em 2013 e incidência de 5.000 novos casos por ano nessa população (7,8). Os autores observaram que a incidência cresceu quase 10 vezes ao longo dos 21 anos de acompanhamento (8).

Cobas e colaboradores conduziram um estudo de custo da doença para DM1 entre 2008 e 2010 a partir de dados obtidos em serviços públicos de saúde de 4 regiões brasileiras. Os autores identificaram um custo anual médio per capita de R\$ 2.567,25. Estes custos representam apenas custos médicos diretos para o sistema de saúde, ou seja, consultas, exames, medicamentos, produtos para saúde e hospitalizações. O fornecimento de insulina representou 26% do total (9), cerca de R\$ 664 em média por pessoa, indicando o grande impacto econômico dessa condição e seu tratamento.

2.2. Tratamento recomendado

O tratamento de pessoas com diabetes mellitus visa a controlar a glicemia e igualmente ao desenvolvimento do autocuidado. Essas habilidades contribuirão para a melhoria da qualidade de vida e diminuição da morbimortalidade associada a essa condição (2). Para isso, é necessária uma soma de esforços no sentido de diagnosticar precocemente, desenvolver educação apropriada para o cuidado e garantir acesso às ferramentas necessárias ao sucesso do tratamento (3). A responsabilidade sobre essas ações recai de forma compartilhada entre o sistema de saúde, as pessoas, as famílias, as empresas e a sociedade, de acordo com a Lei nº 8.080 de 1990.

No âmbito do SUS, o Ministério da Saúde construiu uma linha de cuidado a fim de fortalecer e qualificar a atenção às pessoas com diabetes mellitus, por meio da integralidade e longitudinalidade do cuidado, em todos os pontos de atenção. Na atenção básica dá-se o acolhimento inicial, diagnóstico e primeiras orientações sobre autocuidado. O processo de



educação em saúde deve “auxiliar o indivíduo a conviver melhor com a sua condição crônica, reforçar sua percepção de riscos à saúde e desenvolver habilidades para superar os problemas, mantendo a maior autonomia possível e tornando-se corresponsável pelo seu cuidado” (2).

Além da terapia não farmacológica, pessoas com DM1 devem receber insulina exógena. Recomenda-se que a prescrição seja em esquema intensivo, dividido entre insulina basal e insulina prandial (2). As insulinas disponíveis no SUS são as insulinas humanas recombinantes: insulina de ação rápida (regular) e insulina de ação intermediária (*Neutral Protamine Hagedorn* – NPH) (Quadro 1), bem como os insumos necessários para a monitorização da glicemia e aplicação da insulina (tira reagente, lanceta e seringa com agulha acoplada). Recomenda-se que a dose de insulina seja de 0,5 a 1,0 UI/kg/dia, com 40% a 60% correspondente a insulinas prandiais. Entretanto, a dose de cada insulina deve ser individualizada, com base nas necessidades de cada indivíduo (3). O acompanhamento do tratamento é geralmente feito pela atenção especializada.

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS DAS INSULINAS DISPONÍVEIS NO SUS.

INSULINA	INÍCIO DA AÇÃO	PICO DA AÇÃO	DURAÇÃO DA AÇÃO	POSOLOGIA
Regular	30 a 60 min	2 a 3 h	6 a 8 h	30 minutos antes das refeições, 1 a 3 vezes por dia
NPH	2 a 4 h	4 a 10 h	12 a 18 h	Dose noturna

O “Cadernos de Atenção Básica nº 36 – Diabetes Mellitus” do Ministério da Saúde considera as metas de controle glicêmico recomendadas pela Associação Americana de Diabetes (ADA). Os padrões de glicemia adotados pela ADA em sua última revisão estão apresentados no Quadro 2.

QUADRO 2 - PADRÕES DE GLICEMIA ADOTADOS PELA ADA (10).

	GLICEMIA			HBA1C
	Antes das refeições	Após as refeições	Ao dormir/durante a noite	
Crianças e adolescentes	90–130 mg/dL (5.0–7.2 mmol/L)	Não determinado	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	< 7.5% (58 mmol/mol)
Adultos	80–130 mg/dL (4.4–7.2 mmol/L)	< 180 mg/dL (10.0 mmol/L)	Não determinado	< 7.0% (53 mmol/mol)

Em 2014, a CONITEC avaliou o desempenho das insulinas análogas de ação rápida para DM1 a partir de uma demanda do próprio Ministério da Saúde (11). Os estudos identificados à época foram em geral de baixa qualidade metodológica e alto risco de viés. Com isso, não foi possível atestar inferioridade, similaridade ou superioridade das insulinas análogas de ação



rápida em relação à insulina regular. Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 21ª Reunião Ordinária, deliberaram inicialmente de forma negativa à incorporação, a partir da seguinte consideração:

“Além do alto custo destas insulinas análogas, as diferenças observadas nos estudos para alguns desfechos como hipoglicemias não graves mostraram-se incertas devido à heterogeneidade substancial verificada, à baixa qualidade e relevância clínica desses desfechos. A falta de estudos mais robustos corroboram para a recomendação de não incorporar as referidas tecnologias no SUS.” (11).

A consulta pública do relatório da CONITEC recebeu 296 contribuições. No entanto, os estudos apresentados não trouxeram informações adicionais em relação às evidências já analisadas. Dessa forma, a CONITEC ratificou a deliberação de não recomendar a incorporação das insulinas análogas de ação rápida para DM1. A recomendação foi acatada pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, cuja decisão foi publicada por meio da Portaria nº 31, de 4 de setembro de 2014.



3. A TECNOLOGIA

Tipo: MEDICAMENTO

Demandante: Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD

Data da solicitação: 13/06/2016

Indicação proposta pelo demandante: Diabetes Mellitus tipo 1

1. Princípio Ativo: insulina asparte

Nome comercial: NovoRapid®

Fabricante: Novo Nordisk Farm. do Brasil LTDA

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento do diabetes mellitus

Posologia e Forma de Administração: A dose é individual e determinada de acordo com as necessidades do paciente, em regime basal-bolus com a utilização concomitante de insulina de ação intermediária ou de ação prolongada. NovoRapid® deve ser usado imediatamente antes da refeição ou quando necessário logo após a refeição, por administração subcutânea.

Patente: patente registrada no Brasil sob o nº 820683450 com vigência até 31/10/2020.

Preço:

QUADRO 3 - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO DA INSULINA ASPARTE. *PMVG 0% DE 20/06/2016.

APRESENTAÇÃO	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)* (R\$)
100 UI/mL solução injetável; 5 carpules de 3 mL (PENFILL)	111,91
100 UI/mL solução injetável; caixa com 1 carpule de 3 mL + 1 sistema aplicador	21,67
100 UI/mL solução injetável; 1 carpule de 3 mL + 1 sistema aplicador	17,87
100 UI/mL solução injetável; 5 carpules de 3 mL + 5 sistemas aplicadores	89,32
100 UI/mL solução injetável; 1 frasco ampola com 10 mL	58,67



QUADRO 4 - PREÇOS PRATICADOS EM COMPRAS PÚBLICAS (2016) E PREÇOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE (2015) PARA INSULINA ASPARTE. **BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) EM 07/2016. ***BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) PARA COMPRAS DE 2015.

APRESENTAÇÃO	Preço praticado em compras públicas (média ponderada e intervalo)** (R\$)	Preço apresentado pelo demandante (média ponderada e intervalo)*** (R\$)
100 UI/mL solução injetável; tubete 3 mL	23,94 (21,80 - 185,87)	22,64 (18,00 – 83,41)
100 UI/mL solução injetável; tubete 3 mL com aplicador	26,78 (21,80 - 184,05)	25,97 (21,80 – 55,37)
100 UI/mL solução injetável; frasco 10 mL	46,09 (20,66 - 349,90)	42,28 (27,13 – 96,71)

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula e menores de dois anos.

Precauções: manter constante monitoração da glicemia e ajuste de dose.

Eventos adversos da classe farmacêutica: hipoglicemia é o evento adverso mais comum.

2. Princípio Ativo: insulina lispro

Nome comercial: Humalog®

Fabricante: Eli Lilly do Brasil LTDA

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de pacientes com diabetes mellitus para o controle da hiperglicemia.

Posologia e Forma de Administração: a posologia será determinada pelo médico de acordo com as necessidades metabólicas de cada paciente, hábitos alimentares e outras variáveis de estilo de vida. A administração deve ser feita próxima a uma refeição (15 minutos antes) por via subcutânea.

Patente: não há.

Preço:

QUADRO 5 - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO DA INSULINA LISPRO. *PMVG 0% DE 20/06/2016.

APRESENTAÇÃO	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)* (R\$)
100 UI/mL solução injetável; 2 carpules de 3 mL	45,09



100 UI/mL solução injetável; caixa com 5 carpules de 3 mL	112,74
100 UI/mL solução injetável; caixa com 5 carpules de 3 mL + 5 sistemas aplicadores	103,38
100 UI/mL solução injetável; 1 carpule de 3 mL + 1 sistema aplicador	20,68
100 UI/mL solução injetável; 1 frasco ampola de 10 mL	56,46

QUADRO 6 - PREÇOS PRATICADOS EM COMPRAS PÚBLICAS (2016) E PREÇOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE (2015) PARA INSULINA LISPRO. **BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) EM 07/2016. ***BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) PARA COMPRAS DE 2015.

APRESENTAÇÃO	Preço praticado em compras públicas (média ponderada e intervalo)** (R\$)	Preço apresentado pelo demandante (média ponderada e intervalo)*** (R\$)
100 UI/mL solução injetável; tubete 3 mL	27,89 (18,18 - 195,73)	22,26 (18,18 – 74,24)
100 UI/mL solução injetável; tubete 3 mL com aplicador	26,06 (18,18 - 86,49)	27,96 (18,18 – 67,16)
100 UI/mL solução injetável; frasco 10 mL	68,01 (24,59 - 101,25)	30,37 (24,59 – 101,25)

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula e durante episódios de hipoglicemia.

Precauções: manter constante monitoração da glicemia e ajuste de dose.

Eventos adversos da classe farmacêutica: hipoglicemia é o evento adverso mais comum.

3. Princípio Ativo: insulina glulisina

Nome comercial: Apidra®

Fabricante: Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento do diabetes mellitus que requer tratamento com insulina.

Posologia e Forma de Administração: A dose deve ser individualizada e determinada de acordo com as necessidades do paciente. A administração deve ser feita por via subcutânea por injeção (em até 15 minutos antes ou imediatamente após uma refeição).

Patente: patente registrada no Brasil sob o nº 824689062 com vigência até 14/08/2017.



Preço:

QUADRO 7 - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO, PREÇOS PRATICADOS EM COMPRAS PÚBLICAS (2016) E PREÇOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE (2015) PARA INSULINA GLULISINA. *PMVG 0% DE 20/06/2016. **BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) EM 07/2016. ***BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) PARA COMPRAS DE 2015.

APRESENTAÇÃO	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)* (R\$)	Preço praticado em compras públicas (média ponderada e intervalo)** (R\$)	Preço apresentado pelo demandante (média ponderada e intervalo)*** (R\$)
100 UI/mL solução injetável; 1 carpule de 3 mL	15,82	20,67 (20,66 - 90,15)	20,05 (15,98 – 72,10)
100 UI/mL solução injetável; 1 carpule de 3 mL + 1 sistema aplicador	15,82	17,16 (16,78 - 150,00)	16,79 (15,35 – 57,80)
100 UI/mL solução injetável; 1 frasco ampola de 10 mL	52,72	****	114,87 (68,85 – 258,77)

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Precauções: manter constante monitoração da glicemia e ajuste de dose.

Eventos adversos da classe farmacêutica: hipoglicemia é o evento adverso mais comum.

As três insulinas demandadas diferem da insulina humana regular disponível no SUS pelo seu perfil farmacocinético, mais próximo do comportamento da secreção fisiológica de insulina. As alterações estruturais moleculares conferem às insulinas análogas uma absorção inicial mais rápida e menor tempo de ação. Esse comportamento diminuiria o risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias, o que estaria atribuído ao uso de insulina humana regular. A diferença entre as três refere-se aos diferentes aminoácidos modificados a partir da cadeia original. As principais diferenças entre as insulinas de ação rápida disponíveis no mercado brasileiro estão apresentadas no Quadro 8.

QUADRO 8 - PRINCIPAIS DIFERENÇAS DAS INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA.

	Insulina Humana Regular	Insulinas análogas de ação rápida
Início da ação	30 minutos	10 a 15 minutos
Pico	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



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo desta seção é analisar as evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário das insulinas análogas de ação rápida para Diabetes Mellitus tipo 1, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde. O dossiê apresentado foi subscrito também pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Associação de Diabetes Juvenil (ADJ), Associação Nacional de Assistência ao Diabético (ANAD) e Federação Nacional de Associações e Entidades de Diabetes (FENAD).

4.1. Evidência Clínica

O demandante conduziu uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para apresentar os dados de eficácia e segurança das insulinas análogas de ação rápida no tratamento de indivíduos com DM1. A pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências foi estruturada conforme apresentado na Tabela 1.

TABELA 1 - PERGUNTA ESTRUTURADA APRESENTADA PELO DEMANDANTE (PICO)

População	indivíduos com DM1
Intervenção (tecnologia)	insulinas análogas de ação rápida
Comparação	insulina humana regular
Desfechos (Outcomes)	hipoglicemia total, hipoglicemia noturna, hipoglicemia grave, glicemia pós-prandial (total, desjejum, almoço e jantar), hemoglobina glicada e qualidade de vida.
Tipo de estudo	ensaios clínicos randomizados (ECR) paralelos e não paralelos (cross-over)

Pergunta: O uso de insulinas análogas de ação rápida é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 quando comparado à insulina humana regular?

A busca na literatura científica foi conduzida em agosto de 2015 nas bases de dados Medline (via Pubmed), CENTRAL - Cochrane Register of Clinical Trials (via Biblioteca Virtual em Saúde- BVS), LILACS (via BVS), Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (via BVS) e Embase (via Elsevier). As estratégias de busca foram construídas de forma adequada a partir de combinações dos descritores oficiais: "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh], "Insulin, Short-Acting"[Mesh], "Insulin Lispro"[Mesh], "Insulin Asparte"[Mesh], "insulin glulisine"



[Supplementary Concept], clinical trials as topic[MeSH Terms], clinical trial[Publication Type], random allocation[MeSH Terms], therapeutic use[MeSH Subheading] e sinônimos.

Adicionalmente foram conduzidas buscas manuais nas referências dos estudos considerados relevantes e ainda por estudos em andamento ou não publicados registrados no Clinical Trials ou na base de registro da OMS. A estratégia de busca completa está apresentada no Anexo 1 – Estratégias de busca utilizadas pelo demandante.

A seleção dos estudos foi realizada por dois avaliadores independentes, com divergências decididas por consenso e posterior consulta a um terceiro revisor, caso fosse necessário. O fluxograma completo da busca e seleção dos estudos apresentado pelo demandante está reproduzido na Figura 1.

Ao final foram incluídas 22 referências, que descrevem os resultados de 24 estudos (12–33). Os estudos incluídos foram publicados entre 1996 e 2011 e incluíram ao total 6.235 participantes.

O risco de viés dos estudos foi avaliado por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane e identificou que o maior risco de viés refere-se a falta de mascaramento dos participantes e avaliadores dos desfechos subjetivos. Informações sobre a geração da sequência de alocação e seu sigilo foram em geral incompletas. O resultado para cada domínio está apresentado de forma percentual na Figura 2.

Dentre os 22 artigos incluídos, 13 utilizaram a insulina lispro como intervenção, 8 avaliaram a insulina asparte e apenas 1 incluiu a glulisina. Todos os estudos utilizaram a insulina humana regular como comparador. Em 2 estudos os participantes receberam insulina glargina como insulina basal e em 1 estudo não há especificação de qual insulina de ação lenta foi utilizada. O tamanho das amostras dos estudos variou de 12 a 1.184 participantes, com idade entre 5 e 60 anos e tempo médio de diagnóstico da doença de 1 a 20 anos.

Os desfechos apresentados pelo demandante foram: glicemia pós-prandial (café-da-manhã, almoço, jantar e total), episódios de hipoglicemia (total, grave e noturna), hemoglobina glicada, qualidade de vida e satisfação do paciente. Também foram conduzidas análises de subgrupo comparando desfechos entre adultos e crianças e entre NPH como insulina basal comparada a outra insulina de ação lenta.

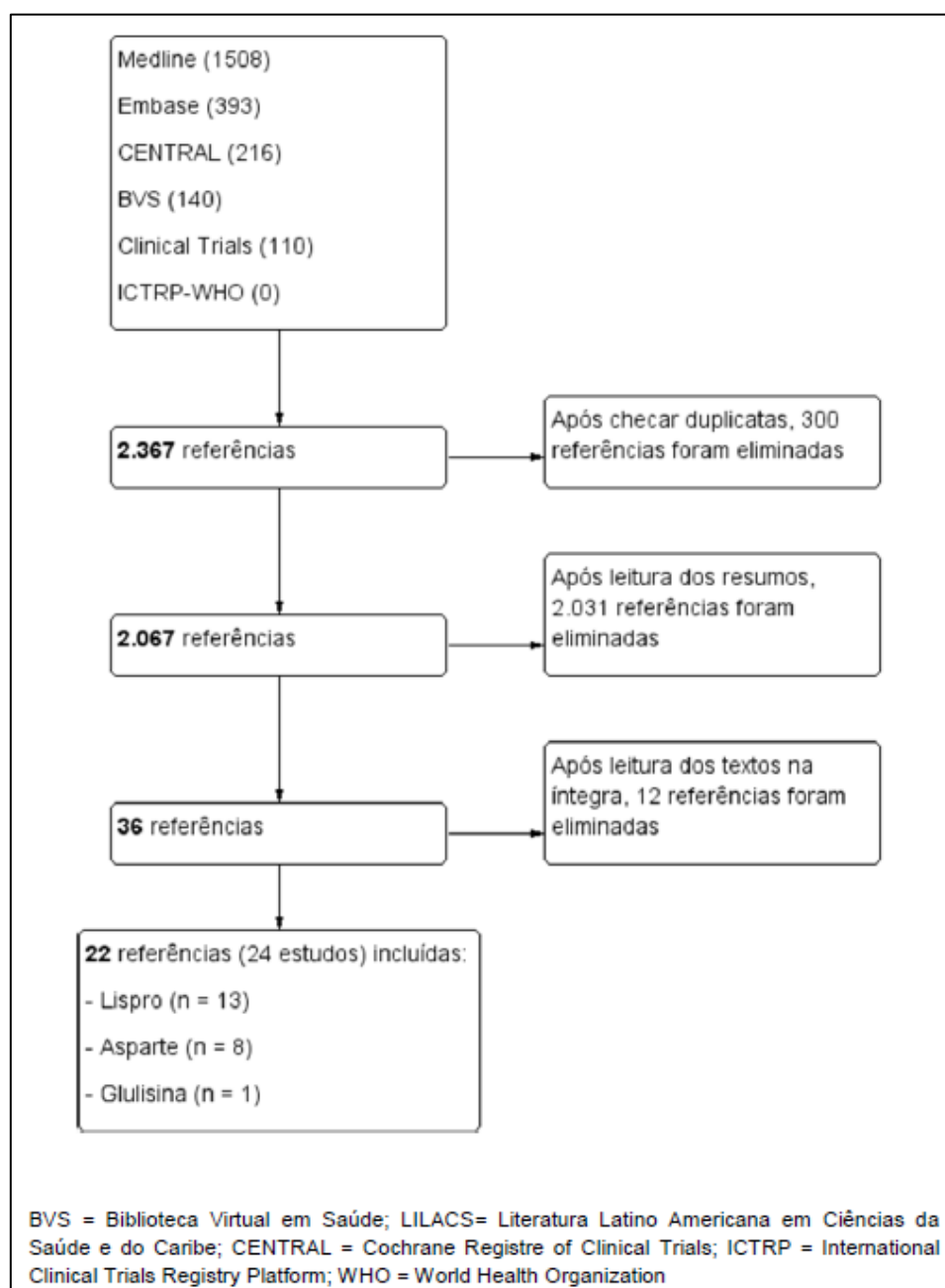


FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DA BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS APRESENTADO PELO DEMANDANTE

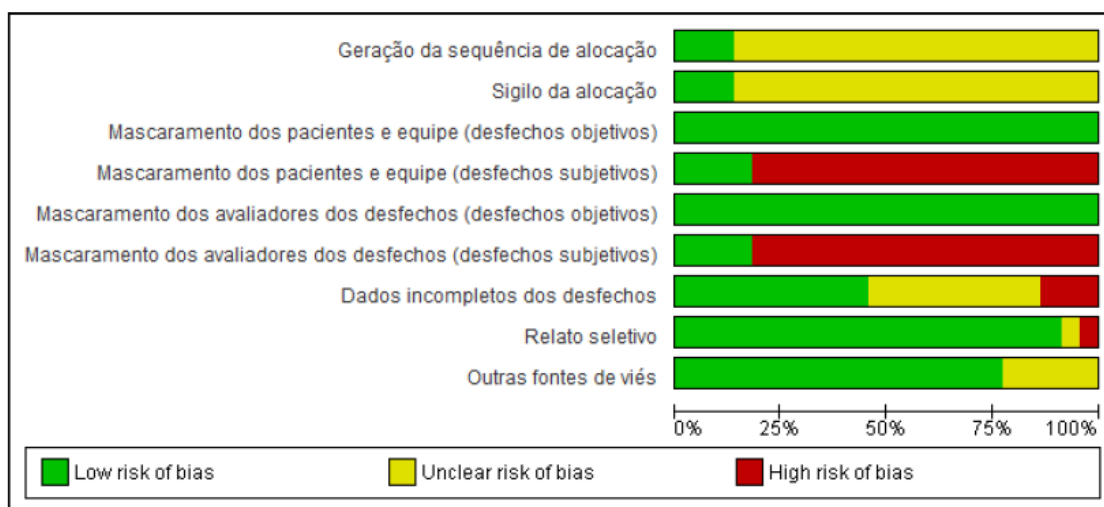


FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO RISCO DE VIÉS POR DOMÍNIO.

4.1.1. Desfecho: Glicemia pós-prandial

O demandante conduziu meta-análises com o desfecho de glicemia pós-prandial coletada até duas horas após as refeições: café-da-manhã, almoço e jantar. Todos os resultados também foram agrupados em glicemia pós-prandial total. Em cada meta-análise os estudos avaliados também foram estratificados pela insulina análoga de ação rápida utilizada. A análise de subgrupo reuniu resultados em adultos *versus* crianças e em uso de NPH *versus* outra insulina basal. Os resultados das onze meta-análises apresentadas e respectivos *forest plots* estão reproduzidos no Anexo 2 – Meta-análises conduzidas pelo demandante.

Os resultados de glicemia pós-prandial, entretanto, não serão considerados como desfecho de eficácia por não haver correlação direta comprovada entre glicemia pós-prandial, aferida de forma pontual, e desfechos importantes para os pacientes, seja a curto ou longo prazo (10). As diferenças observadas entre as insulinas refletem apenas o conhecido comportamento farmacocinético diferente entre insulinas análogas e humana.

De acordo com a Associação Americana de Diabetes em seu último consenso, “*most patients on intensive insulin regimens (multiple-dose insulin or insulin pump therapy) should consider SMBG [self-monitoring blood glucose] prior to meals and snacks, occasionally postprandially, at bedtime, prior to exercise, when they suspect low blood glucose, after treating low blood glucose until they are normoglycemic, and prior to critical tasks such as driving*” (grifo nosso) (American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 5. In Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S39–S46). Ou seja, o



resultado glicêmico deve ser considerado para os ajustes anteriores a cada dose de insulina, e não como indicador de sucesso terapêutico.ⁱ

4.1.2. Desfecho de eficácia: Hemoglobina glicada

A meta-análise apresentada pelo demandante com desfecho de diferença entre médias de hemoglobina glicada indicou que não há diferença de desempenho entre insulina lispro e insulina regular (DM -0,09; IC 95% -0,20 – +0,02; I^2 40%). Para insulina asparte e no total de todos os estudos, os resultados foram favoráveis para as insulinas análogas, mas com elevada heterogeneidade (DM -0,14; IC 95% -0,17 – -0,10; I^2 89% para insulina asparte e DM -0,13; IC 95% -0,16 – -0,10; I^2 71% para o total de estudos) (Figura 3).

Avaliando por subgrupos, foi observada diferença a favor das insulinas análogas apenas para adultos (DM -0,14; IC 95% -0,16 – -0,11; I^2 71%) (Figura 4) e apenas quando a insulina NPH foi utilizada como insulina basal (DM -0,14; IC 95% -0,17 – -0,11; I^2 70%) (Figura 5), ambos também com elevada heterogeneidade.

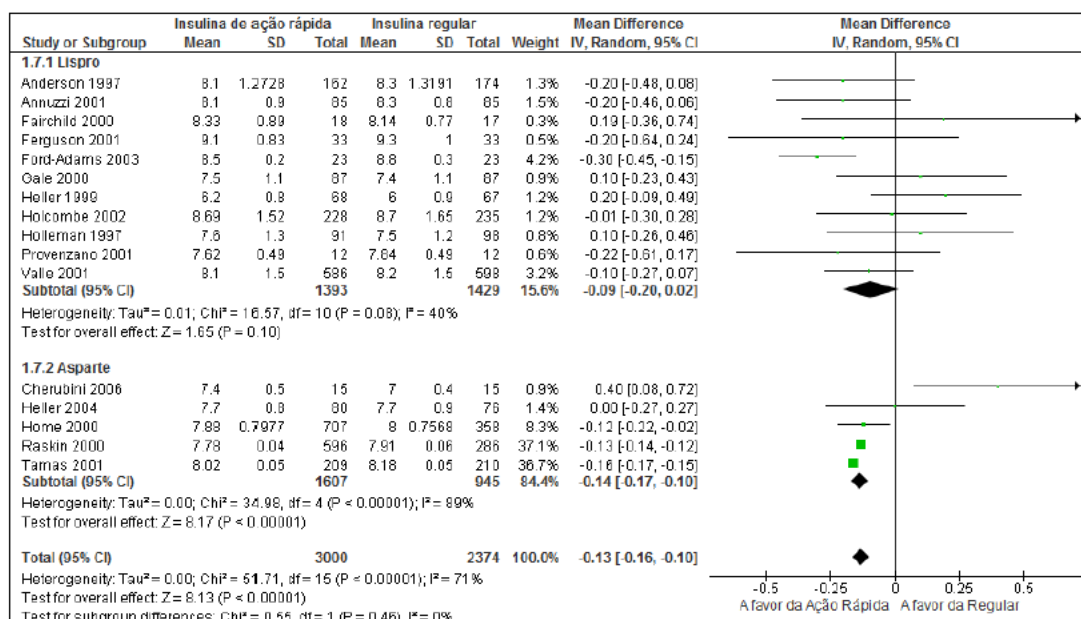


FIGURA 3 - DIFERENÇA ENTRE MÉDIAS DE HEMOGLOBINA GLICADA.

ⁱ Verificar discussão na seção Consulta Pública.

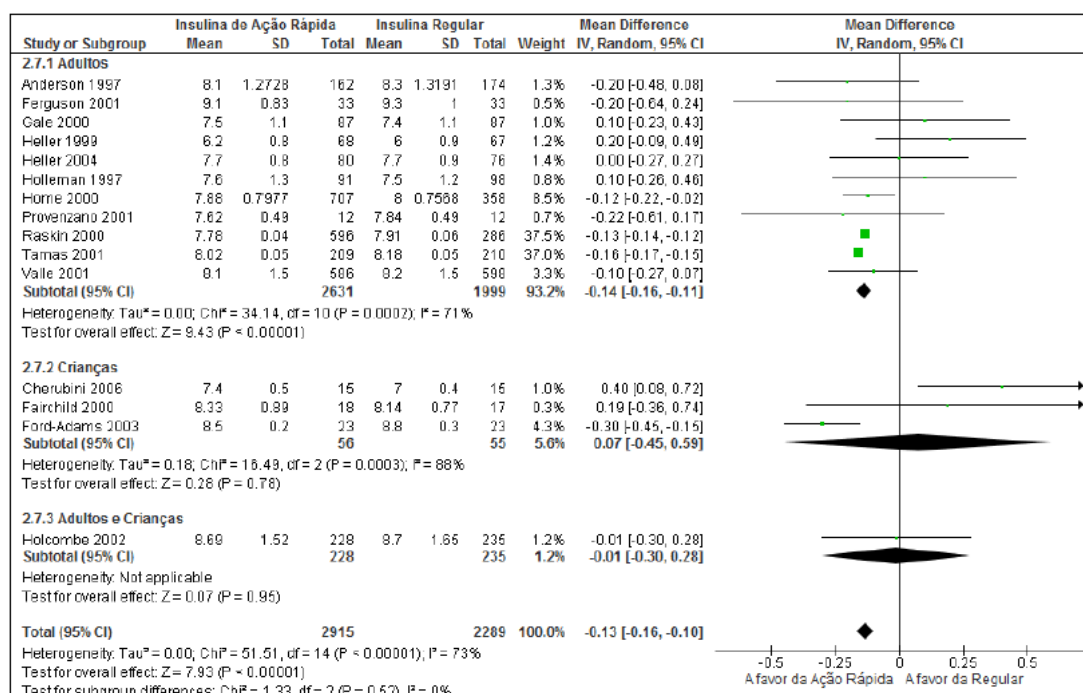


FIGURA 4 - DIFERENÇA ENTRE MÉDIAS DE HEMOGLOBINA GLICADA: ANÁLISE DE SUBGRUPOS - ADULTOS E CRIANÇAS.

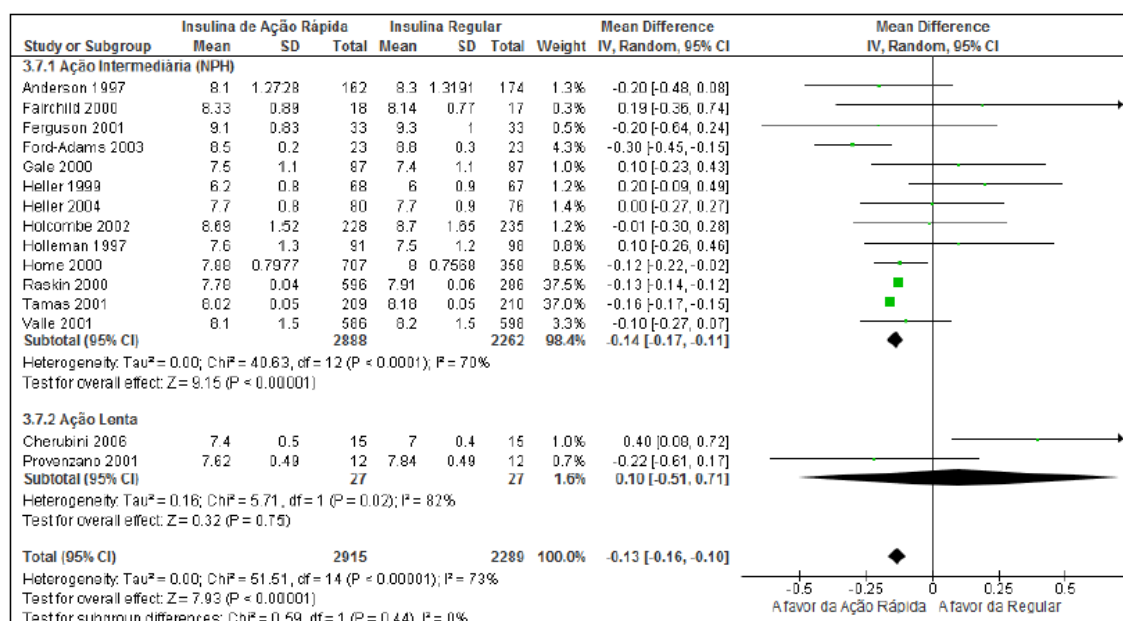


FIGURA 5 - DIFERENÇA ENTRE MÉDIAS DE HEMOGLOBINA GLICADA: ANÁLISE DE SUBGRUPOS - NPH E OUTRAS INSULINAS DE AÇÃO LENTA.

4.1.3. Desfecho de segurança: Hipoglicemia

O demandante apresentou resultados meta-analíticos para a taxa de incidência mensal de episódios de hipoglicemia total, grave e noturna. Para hipoglicemia total, os resultados para insulinas análogas não foi diferente do observado com insulina humana regular, seja de forma combinada com todas as insulinas análogas, seja em análise individual (Figura 6). O



demandante apresentou ainda um resultado de análise de sensibilidade em que foram excluídos dois estudos por terem sido avaliados como de maior risco de viés (Figura 7). Neste resultado, a significância estatística foi limítrofe (RR 0,93; IC 95% 0,87 – 0,99) e a heterogeneidade alta (I^2 81%). Quando avaliado por subgrupos, adultos que receberam insulina análoga apresentaram benefício marginal (RR 0,91; IC 95% 0,84 – 0,98) com alta heterogeneidade (I^2 85%) e sem benefício para crianças (RR 1,02; IC 95% 0,90 – 1,16) (Figura 8). Os resultados foram os mesmos independente da insulina basal utilizada (Figura 9).

Para hipoglicemia grave, foi apresentado o resultado combinado entre todas as insulinas análogas de ação rápida comparadas à insulina humana regular. Neste caso, foi observada 32% menor incidência de episódios de hipoglicemia grave a favor das insulinas análogas (RR 0,68; IC 95% 0,60 – 0,77) e sem evidência de heterogeneidade estatística entre os 15 estudos incluídos (I^2 0%) (Figura 10). O benefício das insulinas análogas de ação rápida permanece quando se considera apenas estudos que utilizaram insulina NPH como insulina basal (RR 0,70; IC 95% 0,61 – 0,79; I^2 0%) (Figura 11). Quando avaliado por subgrupos, observou-se que este benefício esteve presente apenas para adultos (RR 0,67; IC 95% 0,59 – 0,77; I^2 0%), sem diferença nos resultados com crianças (RR 0,60; IC 95% 0,14 – 2,52; I^2 0%) (Figura 12).

Para episódios de hipoglicemia noturna, a medida sumária também foi estatisticamente significativa a favor das insulinas análogas (RR 0,55, IC 95% 0,40 – 0,76), com elevada heterogeneidade (I^2 84%) (Figura 13). Na análise por subgrupo, o benefício das insulinas análogas foi observado apenas em adultos (RR 0,49; IC 95% 0,31 – 0,80), também com heterogeneidade elevada (I^2 91%), e sem diferença para crianças (RR 1,14; IC 95% 0,39 – 3,34; I^2 0%) (Figura 14). A mesma elevada heterogeneidade foi observada restringindo-se apenas para estudos que utilizaram insulina NPH como insulina basal (RR 0,48; IC 95% 0,36 – 0,64; I^2 71%) (Figura 15).

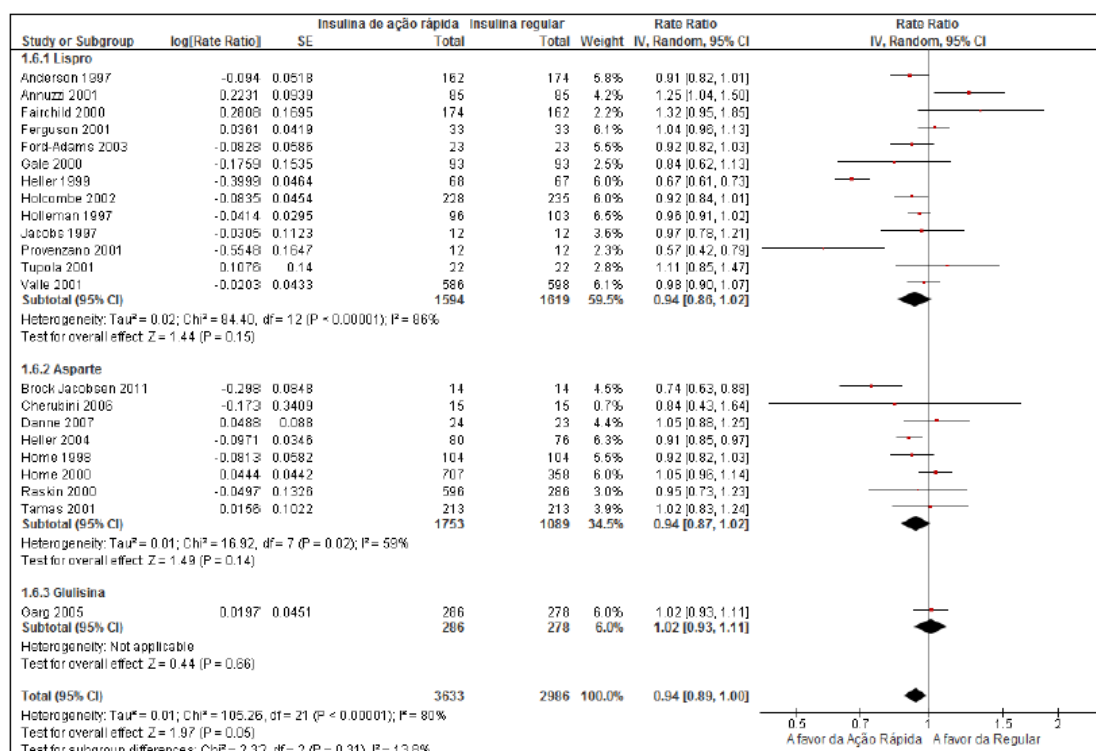


FIGURA 6 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA TOTAL.

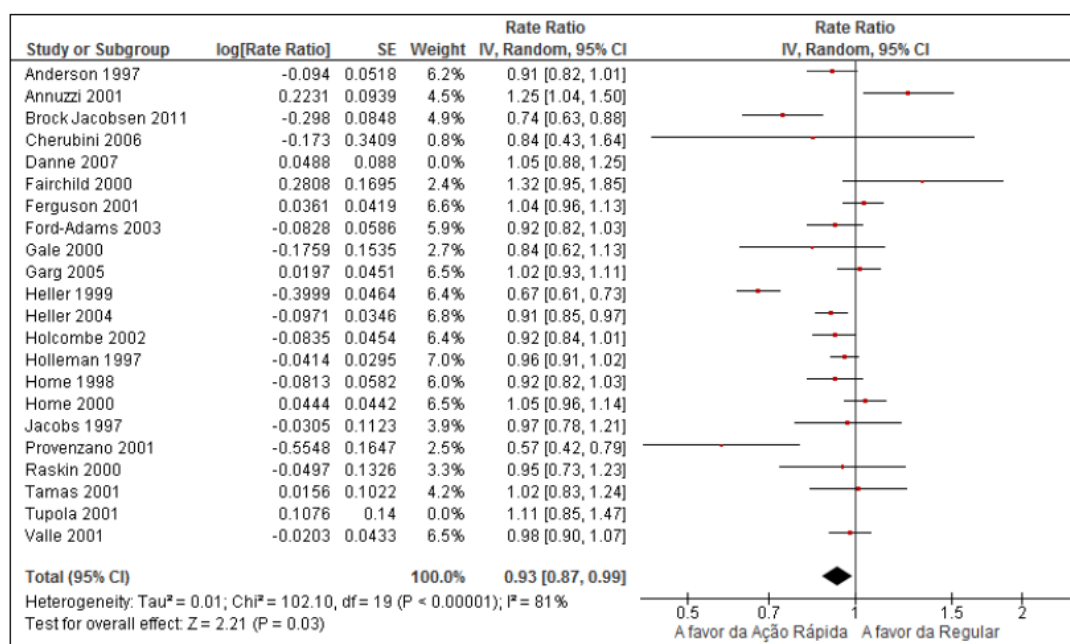


FIGURA 7 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA TOTAL: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE EXCLUINDO ESTUDOS COM ALTO RISCO DE VIÉS.

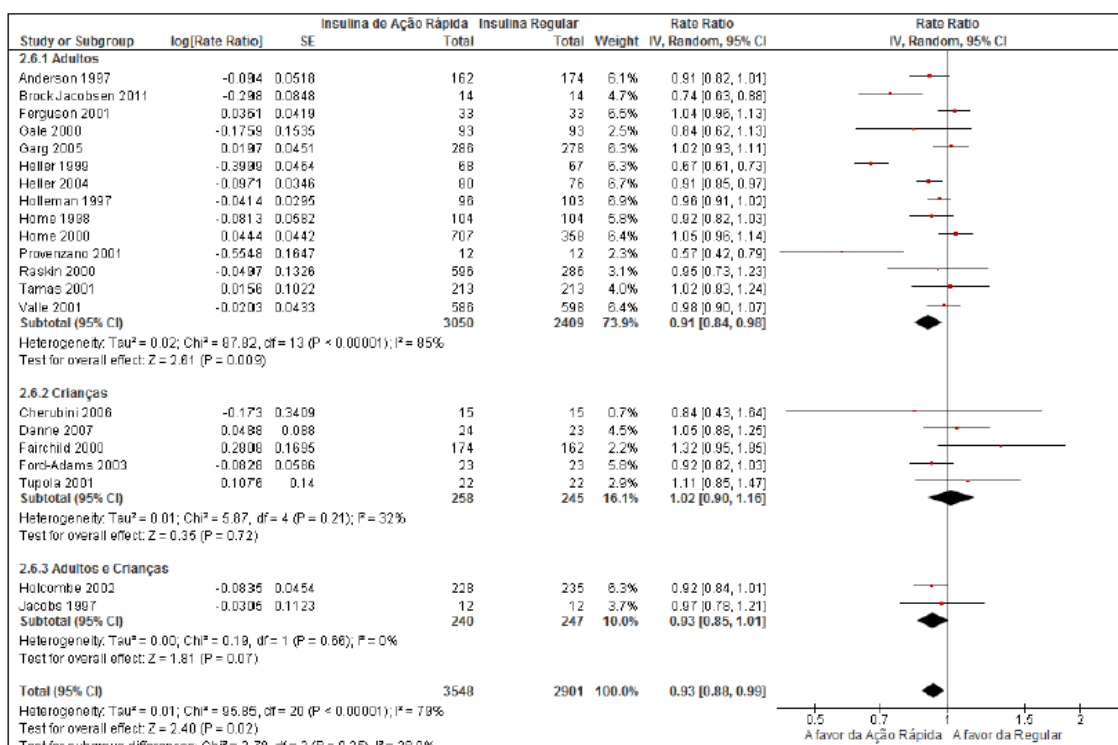


FIGURA 8 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA TOTAL: ANÁLISE DE SUBGRUPO – ADULTOS E CRIANÇAS.

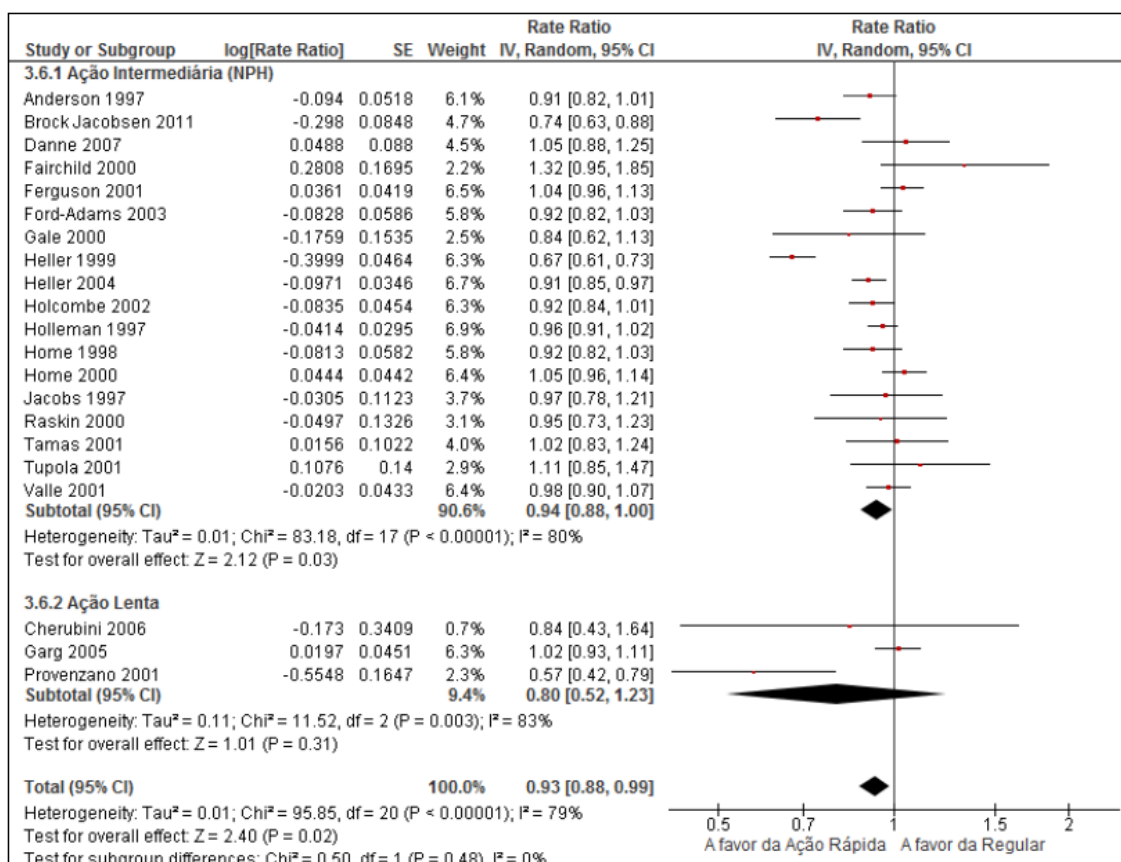


FIGURA 9 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA TOTAL: ANÁLISE DE SUBGRUPO – NPH E OUTRAS INSULINAS BASAIS.

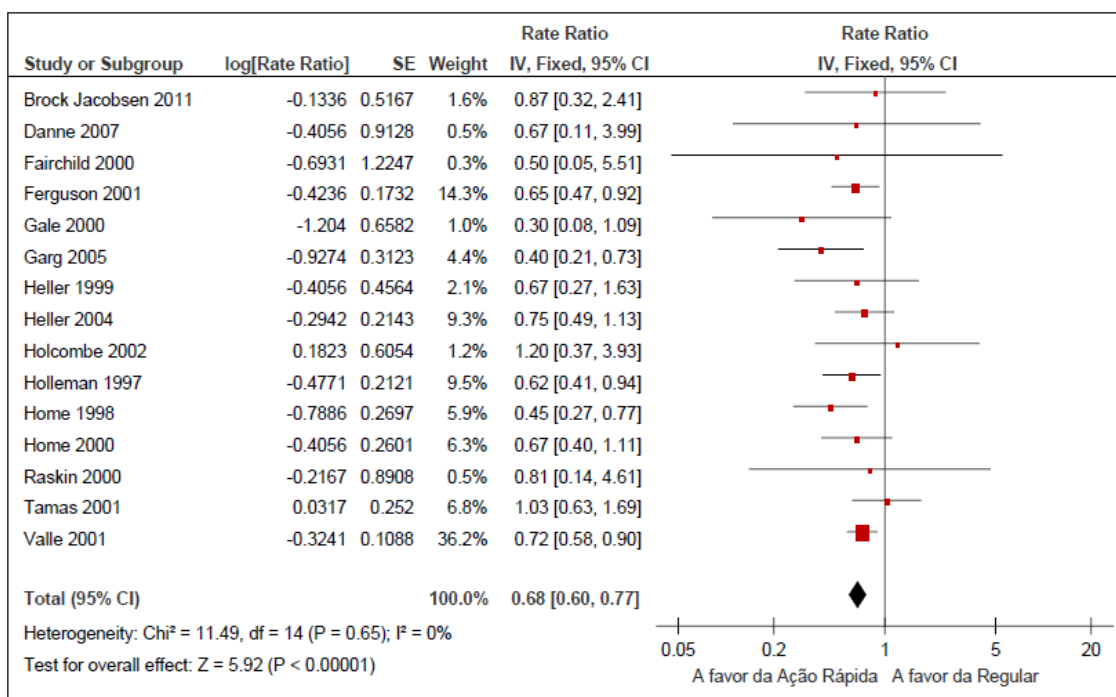


FIGURA 10 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE.

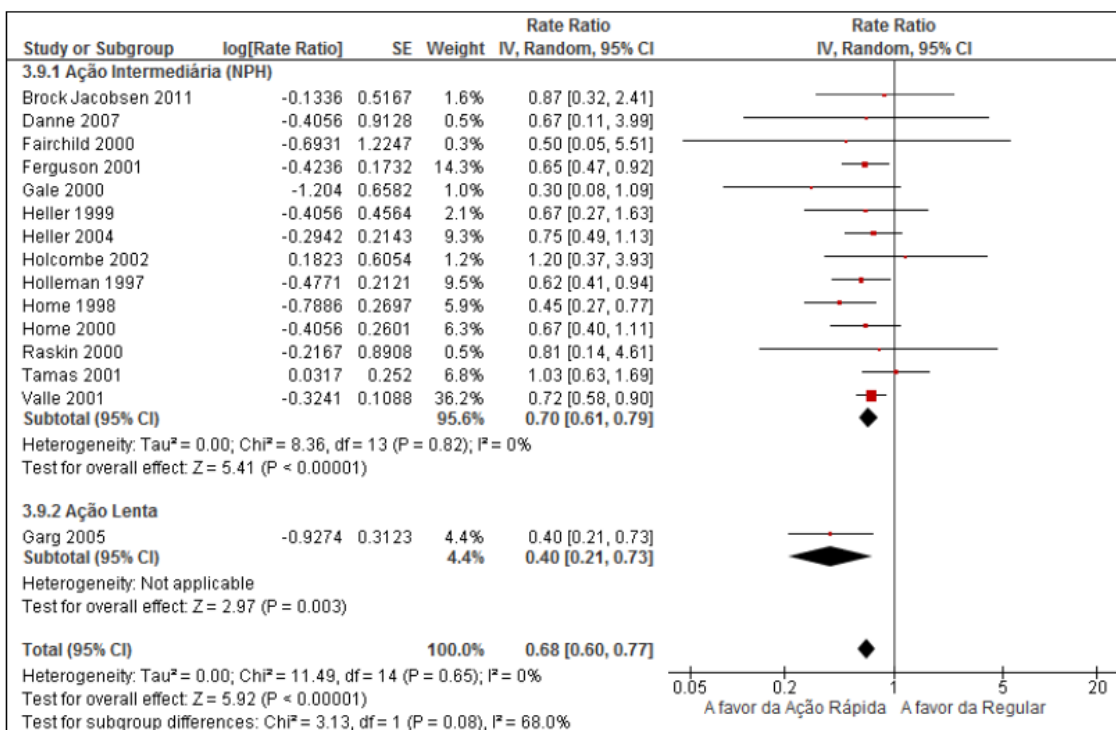


FIGURA 11 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE: ANÁLISE DE SUBGRUPO – NPH E OUTRAS INSULINAS BASAIS.

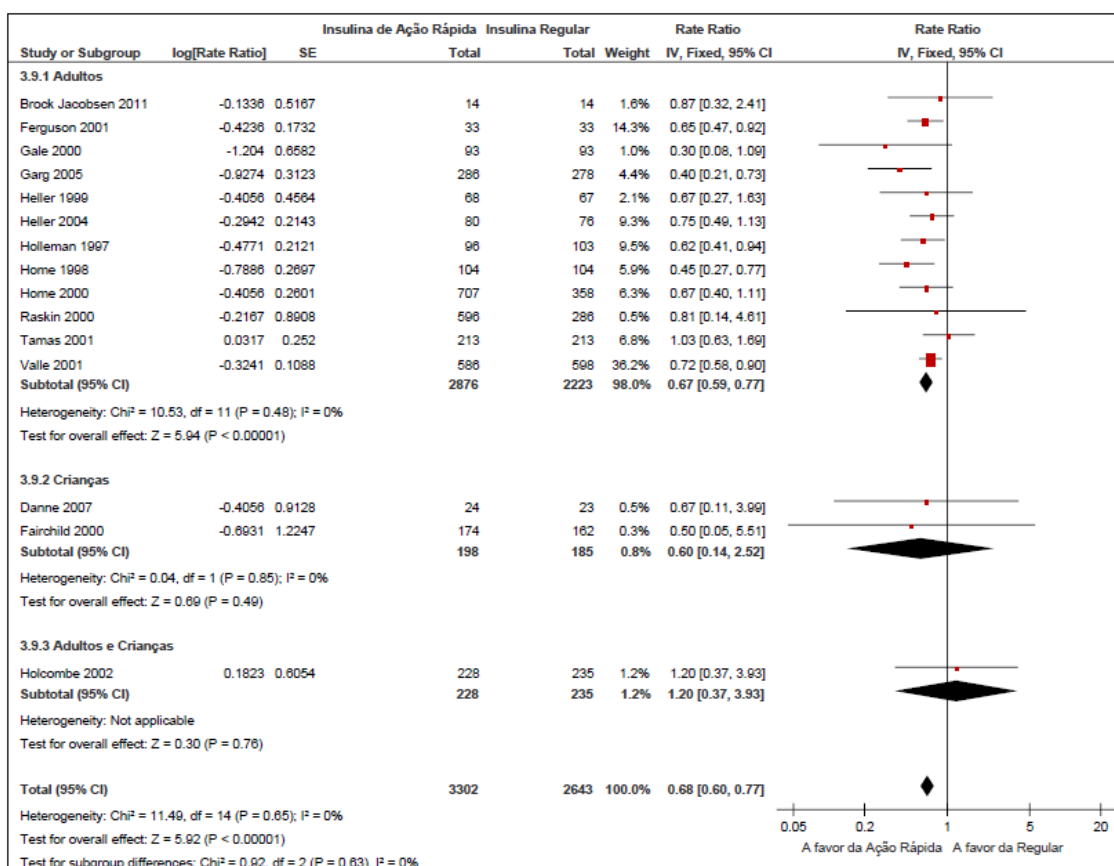


FIGURA 12 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE: ANÁLISE DE SUBGRUPO – ADULTOS E CRIANÇAS.

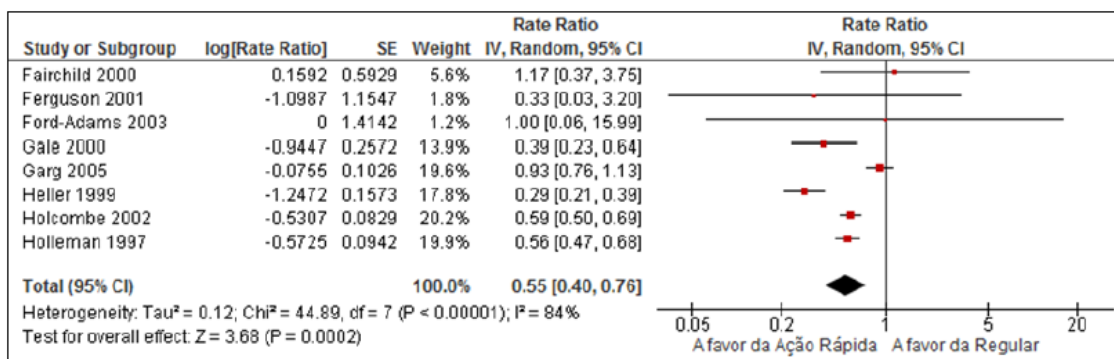


FIGURA 13 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA NOTURNA.

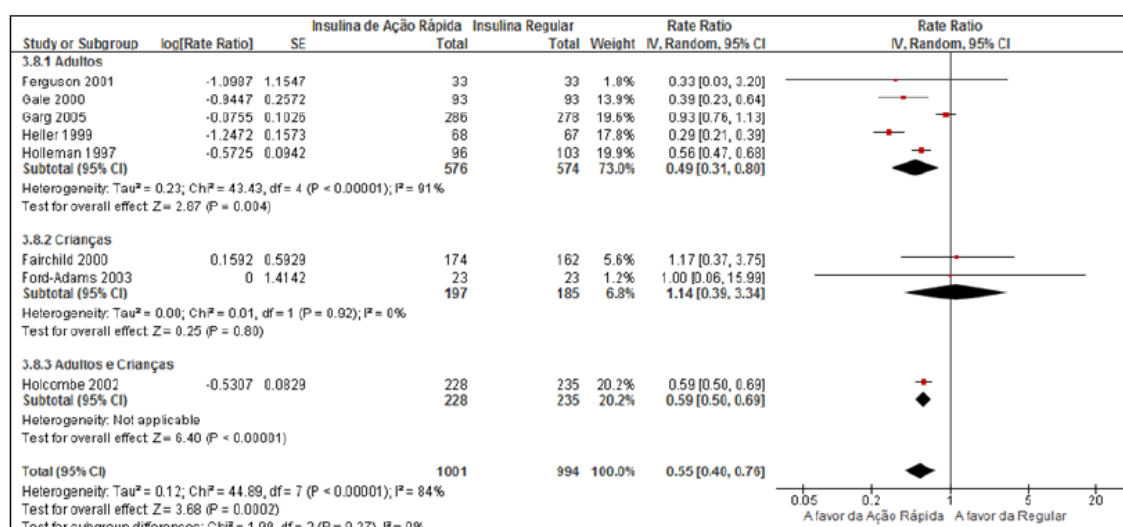


FIGURA 14 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA NOTURNA: ANÁLISE DE SUBGRUPO – ADULTOS E CRIANÇAS.

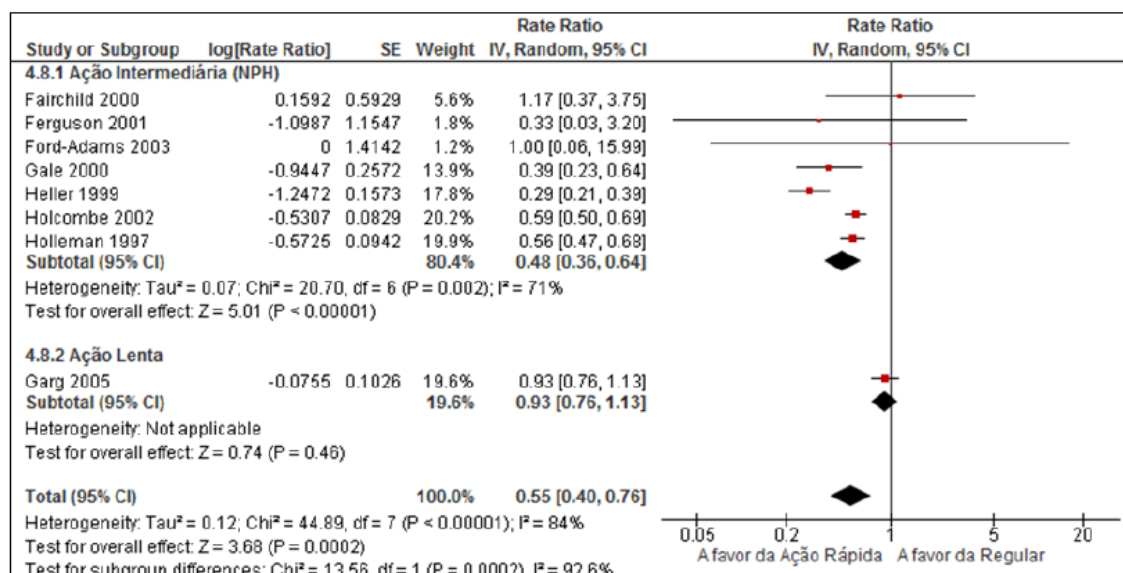


FIGURA 15 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA NOTURNA: ANÁLISE DE SUBGRUPO – NPH E OUTRAS INSULINAS BASAIS.

4.1.4. Desfecho: Qualidade de vida e satisfação do paciente

Os resultados para qualidade de vida e satisfação do paciente foram descritos pelo demandante de forma individual para cada um dos cinco estudos que avaliaram esse desfecho devido a diferença de métodos utilizados. Autores de dois estudos apenas relataram que não houve diferença de percepção entre indivíduos que utilizaram insulina lispro e insulina regular, sem apresentar os resultados (14,15).

Holleman e colaboradores (1997) utilizaram um questionário de qualidade de vida em que os participantes deveriam ranquear insulina lispro *versus* insulina regular em relação a



itens como satisfação geral e flexibilidade (26). O artigo original não forneceu o instrumento sem si, informações sobre sua validade e método de aferição e comparação entre os grupos. Dessa forma, os resultados do estudo não poderão ser considerados para avaliação diante da falta de informações suficientes para a análise.

O instrumento de aferição de qualidade de vida e satisfação do paciente utilizado por Home (2000) e Tamás (2001) foi o *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) (17,32). O questionário foi desenvolvido em 1990 por Bradley e Lewis (34), destinado a adultos com diabetes mellitus tipo 2 em uso de agentes hipoglicemiantes orais. Em geral, questionários de qualidade de vida não específicos incluem itens sobre cansaço, perda de apetite e perda de peso, sintomas típicos da própria condição diabética. Isso motivou o desenvolvimento de um instrumento específico, o DTSQ, em que se pudesse diferenciar bem-estar geral e controle glicêmico (34).

O DTSQ original inclui seis itens sobre satisfação em relação ao tratamento e dois itens sobre percepção de controle da glicemia. O instrumento está disponível no Anexo 3 – *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) traduzido.

Tamás e colaboradores (2001), apesar de não explicitarem a forma como a pontuação do questionário foi mensurada, relataram que pacientes que utilizaram a insulina asparte consideraram seu tratamento mais flexível quando comparado à utilização de insulina regular. A satisfação geral com o tratamento, entretanto, não diferiu entre os grupos em uso de insulina asparte e insulina regular (32). Home e colaboradores (2000) mensuraram cada item do questionário em uma escala de 1 a 6, sendo 36 a pontuação máxima no sub-item “Escala de Satisfação do Tratamento” (17). O grupo que recebeu insulina asparte atribuiu pontuação média de 32 (erro padrão = 0,3) e para a insulina regular a pontuação média foi de 29,7 (erro padrão = 0,4). Apesar de a pontuação ter sido diferente estatisticamente ($p < 0,0001$), a favor da insulina asparte, questiona-se se essa diferença seria de fato clinicamente relevante. Os autores afirmaram ainda que nos itens sobre a percepção da frequência de hipo e hiperglicemia não houve diferença entre os grupos.

4.2. Avaliação pela Secretaria-Executiva da CONITEC

A evidência clínica apresentada pelo demandante é baseada em ensaios clínicos ditos randomizados. Entretanto, são raros os estudos incluídos que apresentaram o método de



geração da sequência de alocação e os meios adotados para manter seu sigilo. A incerteza sobre o processo de randomização implica em não poder assegurar que cada participante teve a mesma chance de iniciar o tratamento com qualquer uma das duas opções. Dessa forma, na presença de viés de seleção, outros fatores poderiam afetar o efeito observado, além da própria intervenção (35). A incerteza quanto a randomização não atesta a presença do risco de viés, mas atesta que o risco pode estar presente.

Também foram incluídos estudos com desenhos tanto paralelos quanto *cross-over*. No desenho paralelo, os grupos intervenção e controle mantêm-se os mesmos por todo o período de acompanhamento. No desenho *cross-over*, os grupos iniciam-se cada um com um tratamento e posteriormente os tratamentos são trocados. Assim, considerando os tratamentos A e B, um grupo recebe inicialmente o tratamento A e depois troca para o tratamento B, enquanto o outro grupo recebe na ordem B-A. Dessa forma, cada participante pode ser considerado o controle de si mesmo e diminui-se o tamanho da amostra necessário para comprovar o benefício. Por este mesmo motivo, o efeito da intervenção pode ser superestimado neste desenho, em comparação aos ensaios paralelos (36).

O mascaramento em ensaios clínicos pode ser tanto dos participantes quanto da equipe responsável por entregar a intervenção, dos avaliadores dos desfechos, dos responsáveis pela adjudicação dos resultados ou mesmo dos responsáveis pela análise estatística dos dados. O mascaramento tem por objetivo evitar mudanças de comportamento devido ao conhecimento sobre o tratamento de cada grupo. A influência que essa mudança de comportamento pode ter sobre a intervenção depende do desfecho em análise. Desfechos objetivos são menos sensíveis a mudanças de comportamento, enquanto desfechos subjetivos podem ser altamente influenciáveis.

Conforme avaliado pelo demandante, o maior risco de viés nos estudos incluídos na revisão sistemática foi a falta de mascaramento, tanto dos participantes quanto dos avaliadores dos desfechos, especialmente nos desfechos subjetivos, que é o caso das hipoglicemias. Em geral, os estudos definiram os episódios de hipoglicemia a partir da percepção do próprio paciente ou familiar, a partir de sintomas muitas vezes inespecíficos e sem confirmação por aferição da glicemia.

O alto risco de viés do conjunto de evidências que embasam essa solicitação de incorporação implica em alta incerteza sobre as estimativas de efeito, sejam elas positivas ou negativas. Não obstante, os desfechos de hemoglobina glicada, hipoglicemia e qualidade de



vida serão ainda considerados para análise detalhada diante da sua importância na perspectiva dos pacientes ou por sua correlação com desfechos duros.

4.2.1. Desfecho de eficácia: Hemoglobina glicada

A concentração de hemoglobina glicada é um resultado laboratorial e, portanto, considerado como desfecho substituto. Porém, mantém correlação comprovada com as complicações futuras do DM1 e é utilizada para o acompanhamento e definição de metas com a insulinoterapia (2,3,10).

O estudo *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*, um ensaio clínico randomizado e multicêntrico que acompanhou 1.441 pessoas com DM1 em tratamento com insulinoterapia por 6,5 anos em média, demonstrou que o controle glicêmico em longo prazo é capaz de prevenir ou retardar o aparecimento de complicações vasculares e neurológicas. Análises secundárias dos resultados desse estudo indicaram um aumento no risco de progressão de retinopatias com o aumento da concentração média de hemoglobina glicada (37).

O resultado meta-analítico apresentado pelo demandante para hemoglobina glicada indica diferença estatística a favor das insulinas análogas, mas com elevada heterogeneidade ($I^2 = 71\%$). A estatística I^2 complementa um resultado de significância estatística pois indica a inconsistência entre os resultados dos estudos, ou seja, há diferenças nas estimativas em torno do verdadeiro efeito por outros motivos além do acaso. Nesse caso, sugere-se investigar as razões dessa variabilidade. Em geral ela se refere a variações na população, intervenção, comparador ou desfechos.

O demandante optou por dividir a análise em subgrupos a fim de investigar as causas da heterogeneidade em relação a população (separando adultos e crianças) e intervenção (avaliando cada insulina separadamente e as diferentes insulinas basais). Os resultados foram não significativos ou com heterogeneidade também elevada (acima de 70%). Ademais, mesmo os resultados numericamente significativos são de baixa magnitude e sem relevância clínica.

Há que se ressaltar, ainda, que os estudos incluídos tiveram tempo de seguimento muito curto. Isso faz questionar a relevância do desfecho de hemoglobina glicada, que depende de *turn-over* a cada 2 ou 3 meses, e a conclusão sobre o controle glicêmico a longo prazo.



Dessa forma, com base nos resultados apresentados, não é possível esperar um desempenho superior das insulinas análogas de ação rápida em todas as condições propostas. Também não foi possível identificar com confiança se algum desses subgrupos teria benefício superior ao conferido pela insulina regular.

4.2.2. Desfecho de segurança: Hipoglicemia

Hipoglicemia é a reação adversa mais comum ao uso de insulinas (38). De fato, o medo de vivenciarem episódios de hipoglicemia foi considerado maior que o medo de complicações futuras da DM1 entre pacientes incluídos em uma revisão sistemática de estudos qualitativos (5). Essa revisão sistemática teve por objetivo apresentar a percepção de pacientes sobre as alterações na qualidade de vida provocadas por DM1 não controlada. De acordo com os relatos, o medo antecipado da hipoglicemia ocorre devido aos efeitos físicos durante e após os episódios e à possibilidade de consequências perigosas para si e a outros. Alguns participantes relataram que o medo da hipoglicemia os faz evitar participações em atividades normais, como trabalhar, dirigir e eventos sociais, resultando em uma perda importante de qualidade de vida (5).

Entretanto, esse desfecho é de aferição subjetiva. Em geral os casos de hipoglicemia leve são identificados por meio de sintomatologia (sudorese, taquicardia, tremor, fraqueza, entre outros), tratável pelo próprio indivíduo; enquanto a hipoglicemia grave está associada à necessidade de auxílio por outra pessoa ou, em casos mais graves, por serviços de saúde (2,3,10). Assim, o diagnóstico dos episódios de hipoglicemia, especialmente as leves, depende da capacidade de identificação dos sintomas pelo indivíduo. Esses sintomas, todavia, podem ser influenciados por diversos outros fatores além do desempenho das insulinas. São também fatores de risco para hipoglicemias: exercício vigoroso, consumo excessivo de álcool, desnutrição, atraso ou omissão de refeições, insuficiência renal, além de idade precoce ou avançada (2). Os estudos incluídos não relataram se houve aferição destes fatores de risco e em geral também não estratificaram as hipoglicemias graves com base na necessidade de atendimento especializado nos serviços de saúde.

Assim, embora não seja considerado um desfecho crítico para a tomada de decisão relacionada às intervenções para DM1, a frequência de episódios de hipoglicemia pode ser considerada importante na perspectiva dos pacientes, especialmente os episódios de hipoglicemia grave, em que se faz necessária a intervenção de outra pessoa.



Os resultados, entretanto, devem ser avaliados à luz do risco de viés dos estudos. A falta de mascaramento na maioria dos estudos incluídos pelo demandante, associada a frequência de hipoglicemia aferida somente por meio do relato dos pacientes e registros em diários, aponta esse desfecho como de alto risco de viés. Além disso, como desfecho de segurança, em geral os episódios de hipoglicemia são relatados como eventos adversos, os quais não foram inicialmente definidos como objetivos primários dos estudos. Ou seja, o delineamento dos estudos não considerou a frequência de episódios de hipoglicemia esperada a fim de calcular um tamanho de amostra com poder estatístico suficiente para identificar diferenças entre os grupos. Dessa forma, a observação do resultado individual de cada estudo não está recomendada, sendo preferível o resultado meta-analítico.

Considerando o total de episódios de hipoglicemia relatados nos estudos, os resultados das meta-análises não encontraram diferença, estatística ou clínica, entre insulinas análogas de ação rápida e regular. Restringindo-se apenas a episódios de hipoglicemia noturna, os resultados, quando significativos, incluem elevada heterogeneidade, o que impede a conclusão pela superioridade das insulinas análogas.

Em relação a hipoglicemia grave, durante a qual há necessidade de assistência de outra pessoa, foram encontrados resultados favoráveis às insulinas análogas e sem evidência de heterogeneidade. Diante da disponibilidade no SUS apenas de insulina NPH como insulina basal, considerar-se-á apenas o resultado obtido nesse subgrupo. Assim, as insulinas análogas de ação rápida apresentaram 30% menos incidência de episódios de hipoglicemia grave, comparada a insulina humana regular, com 95% de confiança que a variação esteja entre 21% e 39%. Deve-se observar, entretanto, que a análise de subgrupos por população identificou o benefício apenas para adultos, entre 23% e 41% menor risco. Em crianças, as insulinas análogas apresentaram tanto menor quanto maior risco de episódios de hipoglicemia grave.

O resultado positivo no total da população com DM1 foi altamente influenciado pelo resultado em adultos devido a maior proporção tanto de estudos disponíveis quanto de pacientes incluídos nas análises. Foram incluídos 12 estudos em adultos, nos quais foram observados mais de dois mil pacientes. Com crianças havia apenas dois estudos disponíveis em que a aferição de episódios de hipoglicemia foi realizada em menos de 200 pacientes em cada grupo.



A Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante aprofundar as comparações entre as insulinas análogas de ação rápida e entre as populações em estudo, em busca de um possível subgrupo que possa ter benefício superior ao auferido pela insulina regular.

4.3. Avaliação suplementar da evidência clínica conduzida pela Secretaria-Executiva da CONITEC

Uma nova avaliação da evidência clínica foi conduzida pela Secretaria-Executiva da CONITEC a partir de perguntas de pesquisa mais específicas. Foram elas:

- 1) O uso de insulina **LISPRO** como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal é mais eficaz e seguro em **ADULTOS** com diabetes mellitus tipo 1 quando comparado à insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal, em relação aos desfechos de hemoglobina glicada, hipoglicemia grave e eventos micro ou macrovasculares a longo prazo?
- 2) O uso de insulina **LISPRO** como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal é mais eficaz e seguro em **CRIANÇAS** com diabetes mellitus tipo 1 quando comparado à insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal, em relação aos desfechos de hemoglobina glicada, hipoglicemia grave e eventos micro ou macrovasculares a longo prazo?
- 3) O uso de insulina **ASPARTE** como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal é mais eficaz e seguro em **ADULTOS** com diabetes mellitus tipo 1 quando comparado à insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal, em relação aos desfechos de hemoglobina glicada, hipoglicemia grave e eventos micro ou macrovasculares a longo prazo?
- 4) O uso de insulina **ASPARTE** como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal é mais eficaz e seguro em **CRIANÇAS** com diabetes mellitus tipo 1 quando comparado à insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal, em relação aos desfechos de hemoglobina glicada, hipoglicemia grave e eventos micro ou macrovasculares a longo prazo?
- 5) O uso de insulina **GLULISINA** como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal é mais eficaz e seguro em **ADULTOS** com diabetes mellitus tipo 1 quando comparado à insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal, em relação aos desfechos de hemoglobina glicada, hipoglicemia grave e eventos micro ou macrovasculares a longo prazo?
- 6) O uso de insulina **GLULISINA** como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal é mais eficaz e seguro em **CRIANÇAS** com diabetes mellitus tipo 1 quando comparado à insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal, em relação



aos desfechos de hemoglobina glicada, hipoglicemia grave e eventos micro ou macrovasculares a longo prazo?

As perguntas estruturadas em formato PICO estão apresentadas no Apêndice 1 - Perguntas estruturadas em formato PICO para avaliação suplementar pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

Foram avaliados para inclusão todos os ensaios clínicos randomizados apresentados pelo demandante e demais estudos incluídos em outras revisões sistemáticas (39) (38) (40) (41) (42). Também foram considerados os estudos incluídos na avaliação anterior sobre incorporação de insulinas análogas no SUS feita em 2014 (11). A busca apresentada pelo demandante foi atualizada até junho de 2016, sem novas publicações a serem incluídas.

Buscas adicionais foram conduzidas para estudos de efetividade (estudos de vida real ou estudos pragmáticos). As estratégias na base de dados Medline via Pubmed incluíram os termos oficiais "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] e "Insulin, Short-Acting"[Mesh] e filtros para estudos observacionais, efetividade comparada e inequidades em saúde. Nas bases de dados da Cochrane Library, CRD e LILACS foram utilizados os descritores e sinônimos das insulinas análogas de ação rápida, sem incluir filtros específicos para desenhos de estudo. As estratégias de busca detalhadas estão disponíveis no Apêndice 2 – Estratégias de busca para estudos observacionais conduzidas pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

A elegibilidade dos estudos, tanto os de eficácia quanto os de efetividade, foi avaliada de forma a atender todos os pontos das perguntas PICO. Foram excluídos os artigos que avaliaram diabetes gestacional ou pré-gestacional ou gestantes com DM1; que apresentaram resultados combinados de adultos e crianças; apresentações dos medicamentos com combinação de insulinas de ação rápida com insulina basal (mix); que utilizaram insulina basal diferente de NPH ou não especificada; e revisões narrativas ou comentários.

Dois novos ensaios clínicos randomizados, abertos e paralelos foram incluídos (43,44). Ambos avaliaram apenas adultos e apresentaram resultados apenas para o desfecho de hemoglobina glicada.

Foi localizado apenas um estudo observacional, uma coorte com mais de 26.000 crianças e adolescentes com DM1 acompanhados por 10 anos na Áustria e Alemanha (45). De acordo com os autores, pacientes que utilizaram insulinas análogas de ação rápida apresentaram níveis maiores de hemoglobina glicada quando comparados a pacientes que utilizaram insulina humana regular (8.2% para análogas e 8.1% para regular, $p < 0,001$). Entretanto, o artigo não apresentou o nível de controle da glicemia antes do



acompanhamento, o intervalo de confiança das estimativas ou os valores específicos para cada insulina análoga.

Uma busca adicional mais sensível para estudos que avaliaram a insulina glulisina foi conduzida na base de dados Medline via Pubmed, com os descritores "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] AND "glulisine"[All Fields]. Foram localizadas 70 referências, nenhuma das quais atenderam aos critérios de inclusão, em especial devido ao desenho de estudo e utilização da insulina glargina como insulina basal.

Por fim, diante da falta de estudos de efetividade e de estudos com insulina glulisina elegíveis, foram incluídos os estudos apresentados na Tabela 2, com dados extraídos no Apêndice 3 – Extração dos dados dos estudos incluídos na avaliação suplementar conduzida pela Secretaria-Executiva da CONITEC. Nenhum estudo apresentou resultados para desfechos de complicações micro e macrovasculares e nenhum incluiu centro de pesquisa no Brasil.

Todos os estudos incluídos foram patrocinados pelas empresas produtoras das insulinas: Eli Lilly para os estudos com insulina lispro e Novo Nordisk para estudos com a insulina asparte. Os resultados foram meta-analisados no *software Review Manager 5.3*.

TABELA 2 - ESTUDOS DE EFICÁCIA INCLUÍDOS PARA AVALIAÇÃO SUPLEMENTAR PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

INTERVENÇÃO	POPULAÇÃO	DESENHO DE ESTUDO	ESTUDOS INCLUÍDOS
Lispro	Adultos	Ensaaios clínicos randomizado, abertos, paralelos ou com cross-over	(14,15,25,43,46)
Lispro	Crianças	Ensaaios clínicos randomizados, abertos, com cross-over	(13,16,19,30)
Asparte	Adultos	Ensaaios clínicos randomizados, abertos, paralelos	(17,31,32,44)
Asparte	Adultos	Ensaaios clínicos randomizados, abertos, com cross-over	(18,23,27)
Asparte	Crianças	Ensaio clínico randomizado, aberto, com cross-over	(22)

4.3.1. Insulina lispro

A evidência de eficácia da insulina lispro em comparação à insulina humana regular é baseada em nove ensaios clínicos randomizados abertos publicados entre 1997 e 2003. Os estudos que avaliaram a população adulta foram todos conduzidos em centros da Europa e incluíram ao todo apenas 465 indivíduos com tempo de seguimento entre 3 e 6 meses



(14,15,25,43,46). Os quatro estudos que embasam a utilização da insulina lispro em crianças são com cross-over, tempo de seguimento de 3 a 4 meses e participaram ao todo 553 crianças e adolescentes entre 4 e 18 anos (13,16,19,30).

Para o desfecho de hipoglicemia grave em adultos, dos 266 episódios relatados, 164 foram observados durante a utilização da insulina humana regular, enquanto 102 foram relatados enquanto em uso de insulina lispro. Essa diferença de risco foi estatisticamente significativa ($p < 0.0001$) e com baixa heterogeneidade ($I^2 = 17\%$) (Figura 16).

Na população dos estudos, a taxa mensal de episódios de hipoglicemia grave em indivíduos que utilizaram insulina humana regular foi de 0,0913 por pessoa. Se essa taxa se mantiver constante para além do tempo de seguimento do estudo, ela representaria 1 episódio de hipoglicemia grave a cada 10 meses em adultos em uso de insulina humana regular. Quando em uso de insulina lispro, a taxa de 0,0557 episódios de hipoglicemia grave por indivíduo por mês representaria 1 episódio a cada 18 meses. *Ressalta-se que esta estimativa é apresentada apenas para ilustração da magnitude do benefício, uma vez que nenhum dos estudos apresentou resultados para tempo livre de episódios de hipoglicemia grave ou acompanhamento superior a 6 meses.*

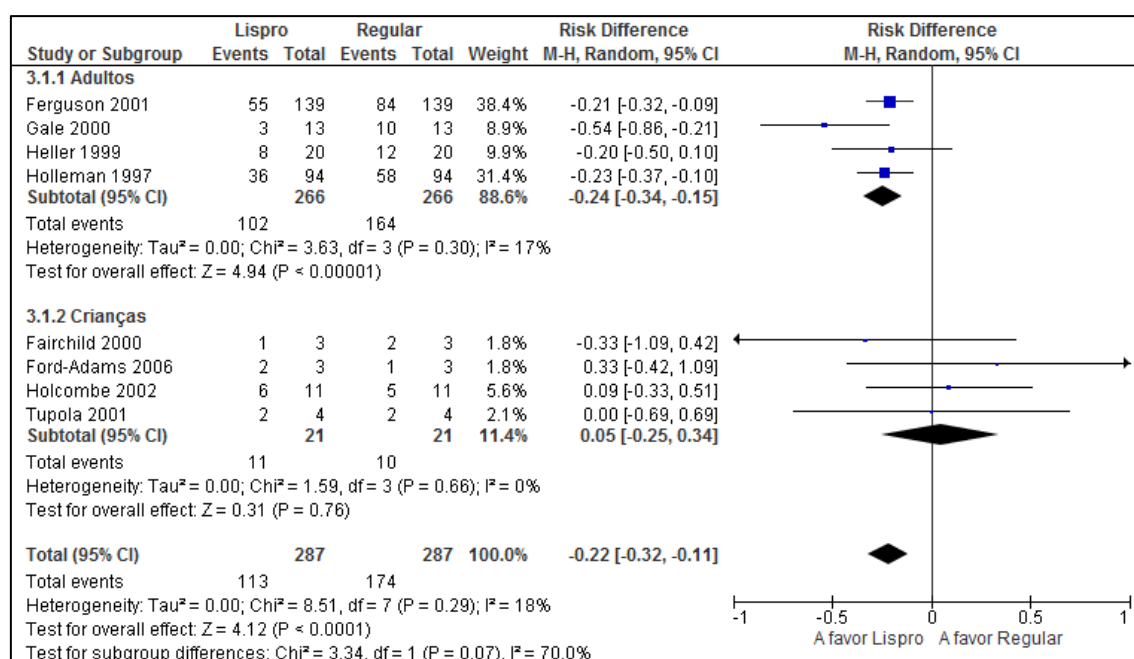


FIGURA 16 - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA LISPRO VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE.



Em crianças, entretanto, foram observados apenas 21 episódios de hipoglicemia grave, dos quais 11 foram observados durante o uso de insulina lispro e 10 com insulina regular. Não se evidencia, portanto, diferença entre a incidência de hipoglicemia grave entre as insulinas para a população infantil (Figura 16).

Para o desfecho de hemoglobina glicada, uma vez constatado que não havia diferença nos valores médios no baseline dos estudos, a análise foi feita em busca de diferenças entre os grupos ao final do estudo. O resultado para hemoglobina glicada no baseline para estudos que utilizaram insulina lispro como intervenção está disponível no Apêndice 4 – Meta-análises dos valores médios de hemoglobina glicada no baseline dos estudos incluídos.

Da mesma forma, não foram encontradas diferenças nos valores médios de hemoglobina glicada entre os grupos que receberam insulina lispro e insulina regular, tanto em adultos quanto em crianças (Figura 17).

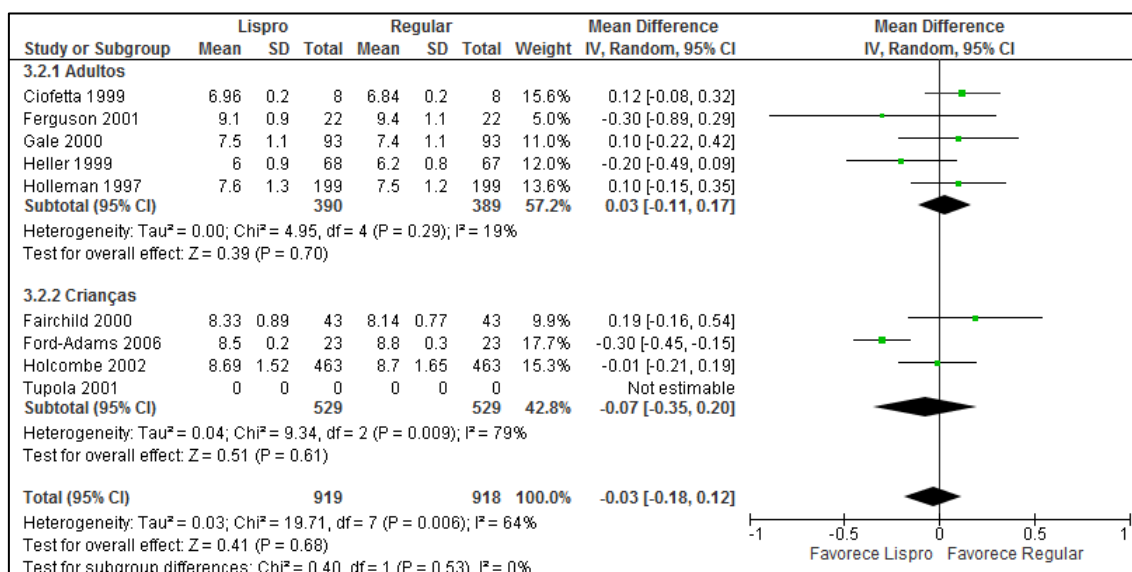


FIGURA 17 - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA LISPRO VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: HEMOGLOBINA GLICADA AO FINAL DO ESTUDO.

4.3.2. Insulina asparte

A evidência de eficácia da insulina asparte em comparação à insulina humana regular é baseada em oito ensaios clínicos randomizados abertos publicados entre 1998 e 2011. Apenas um estudo avaliou a eficácia da insulina asparte exclusivamente na população infantil (22). Quatro estudos com a população adulta foram conduzidos em grupos paralelos (17,31,32,44), enquanto os outros três incluíram cross-over (18,23,27). Diante da incerteza se há ou não efeito *carry-over* nos estudos com *cross-over*, os resultados serão apresentados para as três



situações em separado (adultos em estudos paralelos, adultos em estudos cross-over e crianças).

Para o desfecho de hipoglicemia grave, dois estudos reportaram resultados para adultos em estudos paralelos. No total, 918 participantes receberam insulina asparte e reportaram 346 episódios de hipoglicemia grave ao longo de 3 a 6 meses de seguimento. Os 570 participantes que receberam insulina regular relataram 183 episódios de hipoglicemia grave no mesmo período. A diferença de risco entre os grupos não foi significativa (RD 0,02; IC 95% -0,04 a 0,08; (Figura 18).

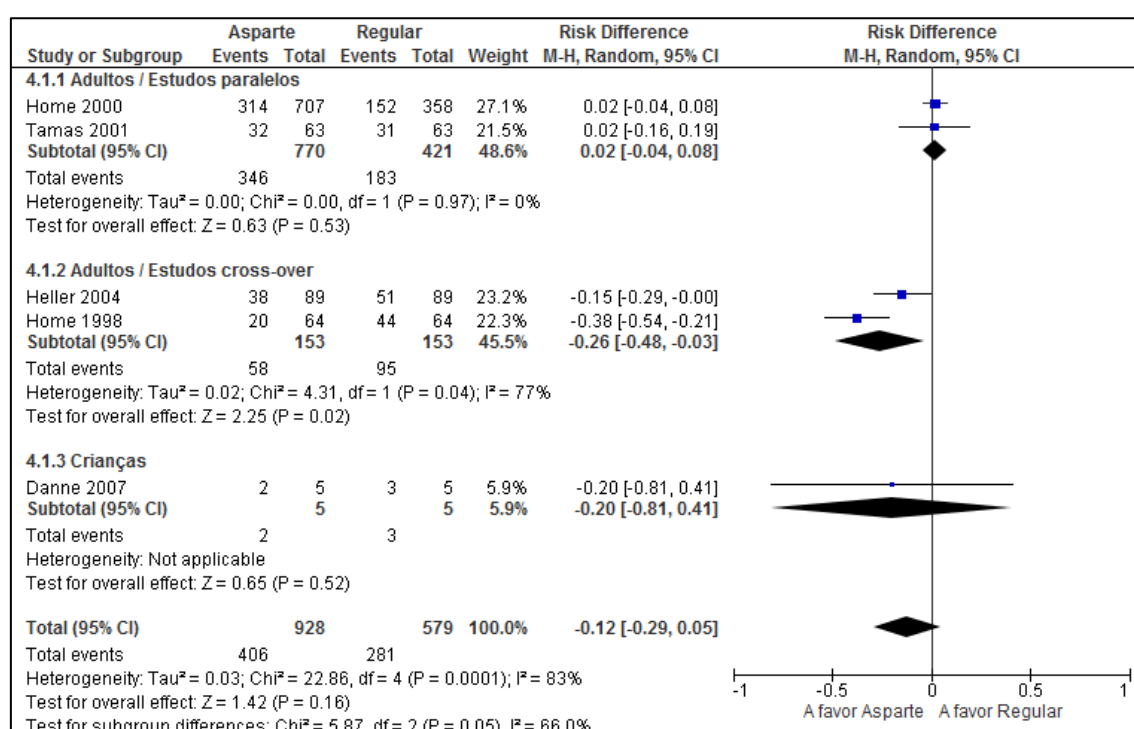


FIGURA 18 - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA ASPARTE VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA GRAVE.

O mesmo desfecho em estudos que incluíram cross-over indicaram benefício marginal a favor da insulina asparte. Dos 153 episódios de hipoglicemia grave relatados, 58 foram observados durante o período de intervenção com insulina asparte, enquanto 95 foram relatados em participantes em uso de insulina regular (RD -0,26; IC 95% -0,48 a -0,03). A diferença na incidência de episódios de hipoglicemia grave atingiu significância estatística (p = 0,02), mas com elevada heterogeneidade (I² 77%) (Figura 18).



Em crianças, o único estudo incluído teve tempo de acompanhamento de 3 meses e observou apenas 5 casos de hipoglicemia grave, sendo 2 no grupo em uso de insulina asparte e 3 no grupo com insulina regular (Figura 18).

De forma semelhante ao observado nos estudos com a insulina lispro, não foi identificada diferença entre os grupos intervenção e controle na média de hemoglobina glicada no baseline (Apêndice 4 – Meta-análises dos valores médios de hemoglobina glicada no baseline dos estudos incluídos). Seis estudos reportaram resultados finais para a população adulta, tendo sido identificada diferença estatística a favor da insulina asparte nos estudos paralelos. Considerando todos os estudos que apresentaram esse desfecho, o grupo que recebeu insulina asparte apresentou diferença entre as médias de -0,15%, com 95% de confiança de que o efeito esteja entre -0,14% e -0,16% de diferença entre as médias e heterogeneidade moderada, com I^2 de 62% (Figura 19). Essa diferença, entretanto, não representa melhora clinicamente relevante.

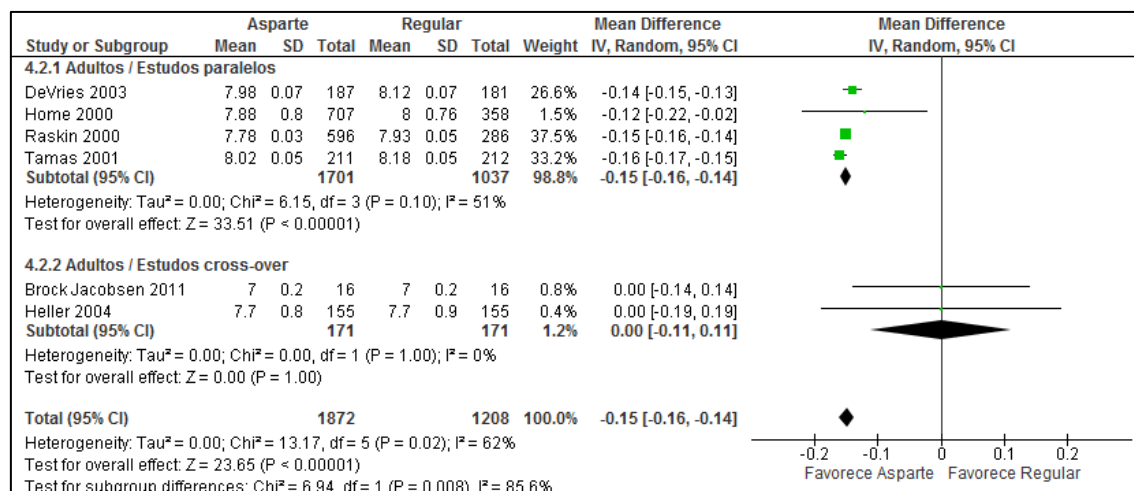


FIGURA 19 - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA ASPARTE VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: HEMOGLOGINA GLICADA AO FINAL DO ESTUDO.

Ressalta-se que as limitações dos estudos, discutidas anteriormente neste relatório, especialmente em relação ao alto risco de viés conferido pela falta de mascaramento em desfechos subjetivos, inclusão de *cross-over* e incerteza quanto aos métodos de randomização, são também aplicáveis aos estudos desta avaliação suplementar. Acrescenta-se a isso o reduzido número de participantes dos estudos, todos provenientes de países de alta renda, tempo de seguimento muito curto (máximo de 6 meses) e aferição apenas de desfechos substitutos.



A qualidade geral da evidência foi avaliada pelo método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), com perfis de evidência apresentados no Apêndice 5 – Perfis de Evidência com apresentação sumária dos resultados e avaliação da qualidade da evidência pelo método GRADE.

Com base no corpo de evidências atualmente disponível, conclui-se que, quando comparada a insulina humana regular e em uso de insulina NPH:

1. Insulina lispro:

1.1. Não é superior em relação ao desfecho de hemoglobina glicada para adultos com DM1 (qualidade baixa da evidência);

1.2. É superior em relação ao desfecho de hipoglicemia grave em adultos com DM1, com redução de 1 episódio de hipoglicemia grave a cada 10 meses para 1 episódio a cada 18 meses (qualidade baixa da evidência);

1.3. Não é superior para crianças com DM1 em quaisquer desfechos (qualidade muito baixa da evidência);

1.4. Não há evidência disponível para eventos micro e macrovasculares a longo prazo em qualquer população.

2. Insulina asparte:

2.1. Apresenta superioridade sem relevância clínica para adultos com DM1 em relação ao desfecho de hemoglobina glicada, com redução de 0,15% na média (qualidade baixa da evidência);

2.2. Apresenta superioridade limítrofe e com grande inconsistência entre os resultados em adultos com DM1 em relação ao desfecho de hipoglicemia grave (qualidade muito baixa da evidência);

2.3. Não há evidência disponível suficiente para quaisquer desfechos com crianças com DM1;

2.4. Não há evidência disponível para eventos micro e macrovasculares a longo prazo em qualquer população.

3. Insulina glulisina:

3.1. Não há evidência disponível para quaisquer desfechos com adultos ou crianças com DM1;



4.4. Considerações adicionais apresentadas pelo demandante

O demandante apontou aspectos adicionais em seu dossiê, não diretamente mensurados nas pesquisas clínicas disponíveis, mas considerados importantes para a tomada de decisão de incorporação. Segundo o demandante, um coma hipoglicêmico poderia resultar em sequela permanente, com déficit neurológico significativo em crianças e adolescentes com DM1, o que justificaria a priorização deste grupo. Há que se contrapor, entretanto, que a referência indicada não confirma a correlação entre coma hipoglicêmico e sequelas neurológicas permanentes (47) e nenhum episódio de coma hipoglicêmico foi relatado nos estudos com crianças incluídos na avaliação atual.

Outro argumento apresentado pelo demandante refere-se ao fato de que a flexibilidade em relação ao momento de aplicação da insulina de ação rápida seria fundamental no tratamento de crianças com DM1. Uma vez administrada a insulina regular, com recomendação de antecedência mínima de 30 minutos antes da refeição, a recusa alimentar pela criança poderia resultar em hipoglicemias. As insulina análogas, por outro lado, poderiam ser administradas após a refeição, evitando hipoglicemias graves. Essa vantagem comparativa foi também defendida pela sociedade durante a consulta pública do relatório de incorporação avaliado pela CONITEC em 2014 (11).

Outros argumentos apresentados na consulta pública anterior foram os relatos de: menor ocorrência de hipoglicemias, maior flexibilidade alimentar, maior diversidade terapêutica principalmente em casos de alergia ou dificuldades de adaptação, maior adesão ao tratamento, redução de custos do sistema de saúde com internações e complicações da doença, incorporações isoladas de secretarias de saúde com menor poder de negociação de preço e constante judicialização sobre o tema.

Conforme exposto, os resultados de eficácia não confirmam os benefícios de menor ocorrência de hipoglicemias em crianças, maior adesão ao tratamento e redução de internações e gastos com complicações da doença. Os demais argumentos, como conveniência do paciente em relação ao momento de aplicação e impacto financeiro das secretarias de saúde por decisões administrativas e judiciais, devem ser considerados pelo Plenário da CONITEC à luz de parâmetros outros, não explicitamente definidos na legislação sobre incorporação de tecnologias no SUS.



5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou um modelo de custo-utilidade para a avaliação do uso das insulinas análogas de ação rápida para DM1 em comparação com a insulina humana regular disponibilizada pelo SUS. As características principais do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no Quadro 9.

QUADRO 9 - CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade
2. Tecnologia/intervenção	Insulinas análogas de ação rápida
3. Comparador	Insulina humana regular
4. População-alvo	Pacientes com DM1
5. Desfecho	Custo por QALY incremental
6. Horizonte temporal	1 ano
7. Taxa de desconto	Não aplicada
8. Perspectiva	SUS
9. Modelo	Árvore de decisão
10. Tipos de custos	Custos diretos com medicamentos
11. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Dose diária média e desvio padrão
12. Busca por evidência	Revisão sistemática realizada pelo demandante
13. Origem dos dados econômicos	Banco de Preços em Saúde
14. Origem dos dados de utilidade	Dados primários de estudo não publicado
15. Razão de custo-efetividade incremental	Apresentação 3 mL: R\$ 80.097,50 por QALY ganho Apresentação 3 mL com doses iguais entre as estratégias: R\$ 61.551,52 por QALY ganho Apresentação 3 mL com menor custo de apresentação: R\$ 80.212,02 por QALY ganho Apresentação 3 mL com menor custo de apresentação e doses iguais entre as estratégias: R\$ 69.123,07 por QALY ganho Apresentação 10 mL: R\$ 170.045,37 por QALY ganho

Considerando a avaliação completa da evidência científica, infere-se que alguns pressupostos utilizados pelo demandante em sua avaliação econômica não permanecem válidos. O benefício superior identificado restringe-se a um único desfecho observado na população adulta e apenas quando utilizada insulina lispro. Assim, não cabe a inclusão de toda a população com DM1 e o conjunto das insulinas análogas de ação rápida para uma avaliação de custo-utilidade, que pressupõe superioridade do novo tratamento.



Para os cálculos dos valores de utilidade inseridos no modelo, o demandante utilizou resultados de estudo ainda não publicado e, portanto, não acessível por outros meios e sem avaliação por pares. A dimensão com que os episódios de hipoglicemia afetam a qualidade de vida de pacientes e seus familiares e cuidadores são inegáveis e de grande risco à saúde. Entretanto, a melhor evidência atualmente disponível não aponta para um comprometimento clinicamente relevante da qualidade de vida com base na frequência de episódios de hipoglicemia. Embora não publicado, os próprios autores do estudo sobre utilidades relacionadas às hipoglicemias em indivíduos com DM1 afirmam que não foi possível identificar diferença nos valores de utilidade entre os diferentes estratos de frequência ou gravidade de hipoglicemia.

O que se poderia inferir da evidência disponível é que as insulinas análogas de ação rápida oferecem o mesmo benefício da insulina humana regular. Dessa forma, a avaliação econômica possível seria um estudo de custo-minimização, em que, diante de resultados equivalentes, procede-se a uma comparação dos custos de cada opção. Ao final, a intervenção de menor custo seria dominante em relação às demais. De acordo com os valores apresentados pelo demandante, a insulina humana regular mantém-se com menor custo e, portanto, não se justifica sua substituição pelas insulinas análogas, com base na avaliação econômica.



6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante apresentou análise de impacto orçamentário considerando a incorporação de todas as insulinas análogas de ação rápida para toda a população com DM1 e também restringindo-se apenas para a população de menores de 18 anos com DM1. Esta última estimativa não será considerada para análise, uma vez que o pedido de incorporação não indicou essa restrição.

A estimativa da população alvo considerou as projeções da população brasileira calculadas pelo IBGE, a prevalência da DM na população adulta de acordo com o VIGITEL 2014 (8%), a proporção de pacientes com o tipo 1 do DM de acordo com a ADA 2014 (5%) e dados do censo brasileiro de diabetes de 1992 para a população menor de 30 anos (0,1%). Para a projeção da população em uso de insulinas análogas nos próximos 5 anos, aplicaram-se as taxas de incorporação de 30%, 40%, 60%, 80% e 100%.

QUADRO 10 - PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO EM USO DE INSULINAS ANÁLOGAS APRESENTADA PELO DEMANDANTE.

Ano	População de Interesse	Taxa de Incorporação	População com uso da Tecnologia
2016	653.061	30%	195.918
2017	661.331	40%	264.532
2018	669.460	60%	401.676
2019	677.559	80%	542.047
2020	685.408	100%	685.408

Para o cálculo da dose diária e anual de insulina análoga, o demandante apresentou os resultados a partir de duas estimativas: utilizando a média aferida no estudo de Gomes e colaboradores (2014) (15,75 UI para um adulto de 70kg) e a média da recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes (2014) (26,25 UI para um adulto de 70kg). As doses foram então convertidas em número de frascos de 10 mL ou de tubetes de 3 mL necessários para que fossem supridas (Quadro 11).

QUADRO 11 - DOSES DE INSULINA DE AÇÃO RÁPIDA APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.

Dose Diária (UI)	Dose Anual	Frascos 10ml	Tubetes 3ml
15,75	5748,75	-	20
15,75	5748,75	6	-
26,25	9581,25	-	32
26,25	9581,25	10	-



Os custos das insulinas foram obtidos a partir da média ponderada de todas as compras realizadas em 2015 disponíveis para consulta no Banco de Preços em Saúde. Apresentam-se no Quadro 12 os resultados de impacto orçamentário estimados para os próximos 5 anos para toda a população com DM1, considerando a dose de 15,75 e a proporção de aquisição de 86% de frascos com 10 mL, conforme observado em 2015. Para a dose média de 26,25, os resultados estão apresentados no Quadro 13.

QUADRO 12 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO COM A INCORPORAÇÃO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA DM1 COM DOSE MÉDIA DE 15,75 . * DESCONSIDERANDO COMPRA DE GLUSILINA; PREÇO MÉDIO DO FRASCO DE R\$ 36,33.

Ano	Insulina Regular (R\$)	Análogas Ação Rápida* (R\$)	Impacto (R\$)
2016	14.720.577,00	37.484.569,94	22.763.992,94
2017	19.875.983,00	50.612.323,70	30.736.340,70
2018	30.180.430,00	76.851.636,76	46.671.206,76
2019	40.727.397,50	103.708.509,93	62.981.112,43
2020	51.498.966,00	131.137.297,96	79.638.331,96
TOTAL			242.790.984,79

QUADRO 13 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO COM A INCORPORAÇÃO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA DM1 COM DOSE MÉDIA DE 26,25 UI. * DESCONSIDERANDO COMPRA DE GLUSILINA; PREÇO MÉDIO DO FRASCO DE R\$ 36,33.

Ano	Insulina Regular (R\$)	Análogas Ação Rápida* (R\$)	Impacto (R\$)
2016	24.534.278,50	62.474.242,63	37.939.964,13
2017	33.126.627,50	84.353.862,49	51.227.234,99
2018	50.300.716,00	128.086.071,28	77.785.355,28
2019	67.878.982,50	172.847.486,07	104.968.503,57
2020	85.831.606,50	218.562.158,15	132.730.551,65
TOTAL			404.651.609,65

Em suma, o demandante pressupõe um impacto orçamentário incremental nos próximos 5 anos de **R\$ 242.790.984,79** a **R\$ 404.651.609,65** para a incorporação de insulinas análogas de ação rápida para toda a população com DM1.

A Secretaria-Executiva da CONITEC aponta a possibilidade de que a taxa de incorporação seria mais rápida, considerando que se trata de medicamentos com longo tempo de mercado, grande experiência dos prescritores e expectativa dos pacientes. Também é



importante apontar que a apresentação de 3 mL seria a mais adequada, uma vez que com a dose média indicada haveria desperdício de metade do frasco-ampola de 10 mL. Esse desperdício decorre da validade de 28 dias após aberto, de acordo com os fabricantes das insulinas.



7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As agências de ATS do Reino Unido (NICE), Canadá (CADTH) e Austrália (PBC) incluem insulinas análogas de ação rápida entre as opções terapêuticas recomendadas para diabetes mellitus. De acordo com a agência canadense, os dois tipos de insulina podem ser considerados para primeira linha de tratamento para pacientes com DM1, observadas as peculiaridades individuais e diferença de preço local (48).

Na Escócia (SMC), a insulina asparte não foi avaliada fora da apresentação de pré-mistura, a insulina lispro é recomendada para adultos e crianças com diabetes mellitus e o uso da insulina glulisina é restrito para pacientes adultos que não possam usar insulina humana regular.

Em avaliação conduzida em 2008 pela agência de ATS da Andalucia/Espanha, as limitações metodológicas dos estudos sobre insulinas análogas de ação rápida levaram à conclusão por não recomendar sua utilização para pacientes com DM1. Ressaltaram ainda que a flexibilidade e conveniência dessa apresentação ainda não foi relacionada com melhora na qualidade de vida dos pacientes (49).

De forma semelhante, a agência alemã IQWiG concluiu por não haver até o momento evidência de eficácia ou segurança superior das insulina análogas em comparação à insulina humana regular (50).

8. IMPLEMENTAÇÃO

As insulinas humanas regular e NPH são disponibilizadas pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica, com aquisição e distribuição sob responsabilidade do Ministério da Saúde. Caso as insulinas análogas de ação rápida para tratamento de DM1 sejam incorporadas ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Neste caso, as áreas responsáveis terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.



9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança das insulinas análogas de ação rápida para tratamento do diabetes mellitus tipo 1 é baseada em ensaios clínicos financiados pelas empresas produtoras, com randomização incerta, sem mascaramento, com *cross-over*, baixo número de participantes, pouco tempo de seguimento, que apresentam resultados apenas para desfechos substitutos e com elevada heterogeneidade. Benefícios isolados, de baixa magnitude, foram avaliados como de qualidade baixa ou muito baixa da evidência.

Especialmente para o público infantil, todas as análises de eficácia e segurança apresentaram resultados sem diferença estatística entre o grupo em uso de insulina regular e o grupo com qualquer uma das insulinas análogas. Ao contrário, observou-se no grupo intervenção (análogas) tanto a diminuição quanto o aumento de episódios de hipoglicemia grave e média de hemoglobina glicada, indicando baixa confiabilidade nesses resultados.

Diante da falta de superioridade comprovada das insulina análogas em relação à insulina humana regular, a avaliação econômica apropriada seria de custo-minimização, e não de custo-utilidade apresentada pelo demandante. Pela análise de custo-minimização, as insulinas análogas apresentariam vantagem comparativa apenas se seu custo for menor que o da insulina regular.

A decisão de incorporação deve considerar, portanto, aspectos outros além de eficácia e efetividade. Os demais argumentos apresentados pelo demandante refere-se à conveniência e flexibilidade que o esquema terapêutico conferido pelas insulinas análogas ofereceriam para o público infantil e seus familiares e cuidadores.

O impacto orçamentário incremental em 5 anos estimado pelo método do demandante foi entre R\$ 242 milhões e R\$ 404 milhões, com a variação dependente da dose recomendada. A taxa de difusão utilizada foi de 30%, 40%, 60%, 80% e 100%, o que foi considerada subestimada, uma vez que se trata de medicamentos com longo tempo de mercado, grande experiência dos prescritores e expectativa dos pacientes. Também é importante apontar que a apresentação de 3 mL seria a mais adequada, uma vez que com a dose média praticada haveria desperdício de metade do frasco-ampola de 10 mL.

Apesar de já estar estabelecida uma linha de cuidado para pessoas com diabetes mellitus no SUS, assim como assegurada a disponibilização de esquema terapêutico básico e insumos necessários, grande proporção dos pacientes apresenta controle inadequado da glicemia, notadamente nas classes sociais de menor renda, dependentes exclusivamente do



sistema público de saúde (51). Assim, deve-se observar a responsabilidade compartilhada sobre a saúde da população, que inclui também a participação das empresas detentoras das tecnologias, além do SUS e das famílias.



10.RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 48ª reunião ordinária, recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar contrária à incorporação. Considerou-se que os estudos disponíveis não comprovaram superioridade das insulinas análogas em relação à insulina humana regular em desfechos de eficácia e segurança e assim não seria custo-efetivo incorporá-las com preços de mercado.

Os membros presentes ressaltaram que a única vantagem comparativa, que seria a conveniência na administração da análoga rápida junto ou após a refeição, seria admissível caso houvesse redução do preço das insulinas em análise. Apontou-se, entretanto, que embora o SUS atenda a quase meio milhão de pessoas com DM1, a Secretaria-Executiva da CONITEC não recebeu até o momento nenhuma proposta de redução de preço de empresas produtoras dessas insulinas.



11. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 25/2016 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Insulinas análogas de ação rápida (lispro, asparte e glulisina) para Diabetes Mellitus Tipo I” foi realizada entre os dias 13 de setembro e 03 de outubro de 2016. Foram recebidas 1.092 contribuições, sendo 118 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 974 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Os dois formulários de consulta pública disponíveis são igualmente iniciados por uma seção de caracterização do participante. O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião apresenta, na seção seguinte, três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos indicados para a condição clínica em questão.

A segunda parte do formulário para contribuições técnico-científicas é estruturada em cinco blocos de perguntas sobre o relatório técnico disponibilizado: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com o formulário de origem. As contribuições foram qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) categorização das unidades de significado e d) discussão a cerca da contribuição. Algumas contribuições foram transcritas no corpo desta seção por serem exemplificativas das unidades de significado. Outras, também consideradas mais expressivas e representativas do todo, foram transcritas no Anexo 4 – Contribuições mais expressivas identificadas na consulta pública.



11.1. Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 974 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação. Outros 110 relatos foram enviados por meio do formulário técnico-científico e não foram incluídos nesta análise por não agregarem novas informações às 974 contribuições enviadas por meio do formulário correto. Dentre as contribuições consideradas, houve participação de apenas uma pessoa jurídica, a Associação Nacional de Atenção ao Diabetes, e todas as demais de pessoas físicas. Houve predomínio de participação de representações de pacientes, mulheres, autodeclarados brancos, entre 25 e 59 anos e provenientes das regiões sul e sudeste. O perfil dos participantes está apresentado na TABELA 3.

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 25 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Representações de pacientes	773 (79%)
Profissionais de saúde e Sociedades Médicas	183 (19%)
Interessados no tema	18 (2%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	734 (75%)
<i>Masculino</i>	239 (25%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	20 (2%)
<i>Branco</i>	735 (76%)
<i>Indígena</i>	1 (0,1%)
<i>Pardo</i>	185 (19%)
<i>Preto</i>	32 (3%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	15 (2%)
<i>18 a 24 anos</i>	100 (10%)
<i>25 a 39 anos</i>	510 (52%)
<i>40 a 59 anos</i>	300 (31%)
<i>60 anos ou mais</i>	48 (5%)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	21 (2%)
<i>Nordeste</i>	101 (10%)
<i>Sul</i>	169 (17%)
<i>Sudeste</i>	601 (62%)
<i>Centro-oeste</i>	82 (8%)



Apesar de 51 participantes terem selecionado a opção de “Concordo total/parcialmente da recomendação inicial da CONITEC”, o conteúdo de 50 delas foi a favor da incorporação das insulinas análogas. Ou seja, apenas uma contribuição foi de acordo com a recomendação inicial da CONITEC de não incorporar as insulinas análogas de ação rápida para DM1. Esta única contribuição foi enviada por profissional de saúde, mas sem apresentar motivos para sua opinião.

– **Experiência profissional**

Nesta seção, serão relatadas e discutidas as contribuições de profissionais de saúde que indicaram ter experiência com as insulinas em comparação.

Foram identificadas 182 (19% das contribuições sobre experiência ou opinião) experiências profissionais, todas contrárias à recomendação inicial da Conitec. Fundamentalmente, basearam-se na afirmação de que devido ao perfil de ação mais fisiológico, as insulinas análogas de ação rápida apresentam menor frequência de hipoglicemia e melhor controle glicêmico.

“(...) há 16 anos, utilizo as insulinas NPH e Regular no SUS e confirmo que existe uma grande melhora dos controles glicêmicos nos que utilizam as insulinas análogas, com melhora dos casos de hipoglicemias. No SUS, temos dificuldade de manuseio do diabetes, pela falta de opção de medicações mais modernas.”

“Na experiência que tive atuando em um Ambulatório de Diabetes é de que muitos pacientes não conseguiam obter controle com as insulinas humanas e assim que se iniciava esquema com insulinas análogas o paciente tinha melhora significativa do quadro e da qualidade de vida.”

Além disso, foi defendido que apenas em uso de insulinas análogas de ação rápida é possível a aplicação de contagem de carboidratos e a prática segura de exercícios físicos.

Os efeitos positivos subjetivos das insulinas lispro, asparte e glulisina foram relatados por meio de uma grande variedade de unidades de significado semelhantes ou correlacionadas: maior flexibilidade alimentar, maleabilidade do tratamento, previsibilidade dos resultados, praticidade, facilidade de uso, acomodação, transporte, maior estabilidade, melhor ajuste de dose e maior adesão.



Alegou-se, ainda, que o impacto orçamentário imediato não seria tão significativo e que, ao contrário, haveria uma economia de recursos no longo prazo devido à prevenção de eventos micro e macrovasculares futuros.

“Os pacientes diabéticos tipo I, que fizeram uso das insulinas análogas, que monitoramos na Unidade Básica de Saúde, tiveram excelentes resultados, com melhora do perfil glicêmico, melhora na qualidade de vida, diminuição dos quadros de hipoglicemia. Certamente, a incorporação no SUS desses medicamentos será um fator positivo para o tratamento do diabetes, com diminuição a longo prazo das complicações, bem como, possibilitando melhora na qualidade de vida, e mitigação do impacto nas finanças do SUS, com redução dos riscos de complicações e comorbidades”.

Apesar de incluída no formulário de experiência ou opinião, uma contribuição apontou uma possível fragilidade metodológica do conjunto de estudos sobre o assunto. Segundo a participante, uma variável importante não foi considerada, qual seja, a taxa de hipoglicemias em pacientes que atingiram a meta de hemoglobina glicada. De fato, conforme relatos de experiências pessoais (próxima seção), muitos pacientes, pais ou cuidadores não corrigem certo nível de hiperglicemia pelo receio de culminar em hipoglicemia. Dessa forma, essa constante hiperglicemia moderada repercutiria em aumento de hemoglobina glicada.

Considerar os dois desfechos, hipoglicemia e hemoglobina glicada, como independentes pode ser de fato uma limitação metodológica. Todavia, não foram identificados estudos que tenham feito essa correlação, ou mesmo que tenham fornecido informações em nível de paciente. Assim, apesar da fundamentação prática e fisiológica, não foi possível verificar a adequação desse argumento com base no corpo de evidências atualmente disponível.

Apontou-se, também, que não considerar o efeito positivo da insulina lispro em adultos, no desfecho de redução de hipoglicemias graves, favoreceria a judicialização desta causa para garantia do acesso.

Foram apontados efeitos positivos em outras populações, como gestantes, pessoas vivendo com HIV/Aids e pacientes com doença renal, mas não foram incluídos na análise por não estarem contempladas na proposta de incorporação do demandante. Da mesma forma, também não foram consideradas as contribuições sobre insulinas análogas de ação lenta por não estarem em avaliação neste relatório.



Experiências dos profissionais de saúde apontaram como efeitos negativos das insulinas análogas sua ação muito rápida e o próprio risco de hipoglicemia, especialmente pela contagem incorreta dos carboidratos ingeridos. Indicaram que se faz necessário, portanto, maior nível de orientação ao paciente. Também foram considerados como efeitos negativos seu alto custo para o paciente e a necessidade de litígio judiciário para seu fornecimento pelos gestores públicos.

“Somente há desfavorecimento quando o usuário de insulina não adequa a dose do análogo ao conteúdo alimentar, o que requer do profissional de saúde empenho na educação em diabetes.”

Poucos efeitos positivos com a insulina regular foram relatados. O mais frequente foi apenas a facilidade de acesso, por ser disponibilizada pelo SUS e, portanto, de forma gratuita. Como efeitos negativos estão o efeito glicêmico insatisfatório e imprevisível, com menor qualidade de vida para os pacientes e dificuldade de uso.

– Experiência pessoal

Como relato de experiência, incluíram-se as contribuições de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, que relataram ter tido experiências com os dois tipos de insulinas em análise. Observou-se que os relatos foram tanto de pessoas com DM tipo 1 quanto do tipo 2, não sendo possível diferenciá-los em todos os casos. Contribuições sobre insulinas de ação lenta ou bomba de insulina, assim como a utilização durante a gravidez, não foram consideradas para análise de conteúdo por fugirem ao foco desta avaliação.

As experiências de profissionais e pacientes foram coincidentes em relação ao relato de menor frequência de hipoglicemias, maior facilidade do uso, na defesa de economicidade em longo prazo, melhor qualidade de vida e maior estabilidade. De maneira invariável, as contribuições relataram casos de melhoria expressiva do controle glicêmico e qualidade de vida após a troca da insulina regular por análogos de ação rápida.

“Depois que comecei a utilizar as insulinas análogas de ação rápida no meu tratamento por indicação da minha endocrinologista, consegui controlar a glicemia que antes ficava desregulada com as insulinas do tipo R. Em no máximo 2 horas tenho o controle da glicemia, principalmente ao compensar o jantar consigo saber se fiz a compensação corretamente medindo antes de dormir (normalmente 2 horas a 2 horas e 30 após a janta, acabando com a hipoglicemias noturnas que antes com uso da Insulina R ocorriam pela demora no efeito.”



“Como ponto positivo principal cito a qualidade de vida. Sem esse tipo de insulina, o tratamento de portadores de diabetes tipo 1, fica prejudicado. O não tratamento com as insulinas corretas causa mal estar, indisposição, sede, sintomas este de hiperglicemia. Utilizando a insulina lispro, consigo realizar minhas atividades diárias do doutorado, academia, me sinto disposta e posso seguir uma alimentação balanceada, corrigindo os picos de glicemia com a insulina.”

“Mantem a glicose controlada. Meus filhos podem levar uma vida como crianças mais normais, podem brincar, correr, dormir sem medo de acordar na madrugada com a glicose muito elevada ou com convulsão hipoglicêmica.”

“Já utilizei a insulina rápida do diagnóstico (7 anos de idade) até a mudança do tratamento (17 anos de idade). Foi um período com grande oscilação na glicemia, hipoglicemias severas com convulsão, etc. Após a mudança para a ultra-rápida meu controle melhorou e ganhei qualidade de vida.”

“Sou diabético tipo 1 há 16 anos. Usei insulina regular durante quase todo esse período, e só obtive resultados péssimos nos exames de hemoglobina glicosilada. Há cerca de 3 meses, comecei a usar, por indicação médica, insulina análoga (humalog). Como se sabe, a hemoglobina glicosilada analisa a média de nossa glicemia nos últimos 3 meses (exatamente o período que estou usando a humalog), e eu realizei o exame neste mês. Pela primeira vez, em todos esses 16 anos de DM1, eu atingi um resultado totalmente dentro dos níveis de valores de referência. Vale ressaltar que foi um resultado com baixíssimas complicações hipo/hiperglicêmicas. Variações que antes era entre 35 e 400 mg/dl todos os dias, passou a ser de no máximo 70 a 150 mg/dl. Foram raras as vezes que isso não se cumpriu. E mesmo assim, sempre que não consegui os melhores resultados, foi por erros ou fatores extra insulínicos. Faço parte de um grupo de cerca de 100 diabéticos, e sempre que alguém entra nele, usando a insulina regular, entra reclamando das mesmas coisas que eu já citei, e sempre que mudam, para as análogas, conseguem as mesmas conquistas também já citadas acima. É importantíssimo que as insulinas análogas passem a ser distribuídas pelo SUS, para que esses benefícios atinjam a todos os diabéticos tipo 1, sem exclusão de ninguém, pois sabemos que muitos não conseguem manter o uso dessas insulinas devido ao custo.”

Não foi identificada qualquer contribuição em que o oposto, troca das análogas pela regular, tivesse resultado em alguma melhora.

“Sou diabética há 19 anos e custeava meu tratamento, assim que diagnostiquei a doença. Depois minha situação financeira ficou crítica e tive que depender das insulinas fornecidas pelo governo, o que me causou muitas complicações crônicas e agudas. Antes eu corrigia as minhas cetoacidoses em poucos minutos e nunca tinha hipoglicemias graves. Desde que retomei o uso de NPH + Regular, tenho desmaios frequentes, variações drásticas de glicemia, estou perdendo a visão, com problemas hepáticos e renais... Tudo virou um caos!”

“Tive experiência com a lispro e foi muito boa, mas não tive condições financeiras para seguir o tratamento e voltei a usar a regular e a minha glicose voltou a ter resultados ruins.”

Houve relatos de descontrole glicêmico com a insulina regular, incluindo convulsões hipoglicêmicas em crianças.



“Meu filho usava a Regular e ela por não ter efeito junto com a refeição, causava hiperglicemia e depois quando ia agir o alimento já havia sido terminado sua ação gerando uma hipoglicemia violenta, esse efeito deixava meu filho com palpitações, cansado, ele não podia brincar com os amigos, na escola vivia passando mal e não conseguia aproveitar devidamente as aulas, atrapalhando seu rendimento ... após mudarmos para a Analoga ele teve um melhor controle e pode brincar e se divertir como uma criança feliz ... os ajustes são mais precisos e melhores com isso ele não precisa comer tanto pra combater as hipoglicemias violentas que tinha ... Meu filho teve varias convulsões com a regular e graças a Deus agora com a Lispro nunca mais teve.”

A vantagem comparativa de poder utilizar a estratégia de contagem de carboidratos com as insulinas análogas também foi apontada em diversos casos. Indicaram ainda que o efeito rápido dessas insulinas favorece o controle de hiperglicemias decorrentes de outros fatores, além da alimentação unicamente.

“O uso da lispro aliada à contagem de carboidratos possibilitou uma melhora muito grande no meu tratamento. O controle sobre os picos de ação e a liberdade de consumir produtos que contenham carboidratos em qualquer refeição são os pontos positivos. A melhora na glicemia e na hemoglobina glicada são notórias e a longo prazo me dão a garantia de uma vida com menos sequelas do diabetes.”

“Rápida estabilização de casos de hiperglicemia por fatores emocionais, em caso de doenças, uso de medicamentos que elevam a glicemia e alimentos com rótulos enganadores (que possuem glicose em sua composição e tem rotulo de DIET) Ex: MALTODEXTRINA”

A facilidade de utilização com as canetas aplicadoras também foi mencionada.

“Caneta é muito mais prática, torna as crianças mais independentes, além de ter a possibilidades de injetar quantidades de insulinas mais exatas e ter agulhas de vários calibres para se adequar a cada pessoa.”

A liberdade de escolha pela melhor opção terapêutica pelo paciente e seu médico foi por vezes defendida. A conclusão desse argumento seria, portanto, a disponibilização de todas as opções terapêuticas existentes, de acordo com os participantes.

“Os pacientes Dt1 necessitam do maior número de informações e conjunto de tecnologias disponíveis para o melhor controle da doença, assim, todos os tipos de insulina devem ficar disponíveis aos pacientes, para que estes, juntos aos seus médicos, possam planejar a melhor estratégia de insulinização a sua realidade cotidiana.”

“O SUS TEM A OBRIGAÇÃO INSTITUCIONAL DE SEMPRE INCORPORAR NOVAS TECNOLOGIAS E MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA DIABETES. PORTANTO, SEM DEIXAR DE FORNECER AS INSULINAS EXISTENTES, DEVE PROPICIAR AOS CIDADÃOS A OPÇÃO DAS INSULINAS ANÁLOGAS RÁPIDAS.”



“Somente o profissional de saúde, endocrinologista, responsável pela condução do tratamento, tem condições de analisar e avaliar quais possibilidades são, de fato, mais positivas para o paciente.”

Houve menção à Lei nº 11.347, de 27 de setembro de 2006, como argumento de defesa à incorporação das insulinas análogas. A Lei trata da distribuição gratuita de medicamentos e materiais necessários a sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos. Entretanto, a Lei não determina que todo e qualquer medicamento e material esteja disponível no SUS, e sim incumbe o Ministério da Saúde de selecionar os mais adequados, com vistas a orientar a aquisição pelos gestores do SUS.

Algumas contribuições, embora enviadas por meio do formulário de experiência ou opinião, questionaram a abrangência da busca bibliográfica e qualidade dos estudos incluídos, sem com isso indicarem outras referências.

– **Opinião**

Foram recebidas 10 opiniões por interessados no tema, sem experiência pessoal com qualquer insulina. Quatro contribuições fundamentaram seu argumento com base apenas no aumento de opções terapêuticas. As demais referiram apoio às opiniões de pessoas próximas ou associação de pacientes (2) ou por acreditarem que o investimento seria justificado na mera potencialidade do benefício (2).

Foram recebidas 2 opiniões favoráveis à recomendação inicial da Conitec: uma por concordar com a avaliação científica apresentada no relatório técnico e outra por considerar temerária a possibilidade de aplicações erradas da insulina.

“O paciente deverá receber um treinamento quanto à aplicação da insulina e ser esclarecido de todos os riscos envolvidos em relação a aplicação errônea, contudo há pacientes que mesmo com todo o treinamento irá fazer a aplicação de forma equivocada.”

11.2. Contribuições técnico-científicas

Das 118 contribuições recebidas por meio do formulário técnico-científico, 110 foram excluídas por abordarem tema diferente ou por serem relatos de experiência ou opinião que não agregaram mais informações em relação às obtidas por meio do formulário correto.



Das oito contribuições incluídas na análise técnico-científica, cinco foram de profissionais de saúde e três foram de pessoas jurídicas (Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Nacional de Atenção ao Diabetes e Eli Lilly do Brasil). Dois dos profissionais de saúde expressaram estar de acordo com a recomendação inicial da CONITEC de não incluir as insulinas análogas de ação rápida. Uma delas concordou com a ausência de evidência de superioridade das análogas e outra apontou que cabe agora às empresas produtoras a oferta de preço compatível com o benefício apresentado por seus produtos.

Muitas observações apresentadas pelos participantes foram consideradas adequadas e incluídas ao longo do texto do relatório. Alguns casos especiais serão apresentados à seguir por contribuírem para discussão.

– **Evidência Clínica**

Argumentação em favor dos resultados de hipoglicemia grave

De acordo com a contribuição enviada por uma profissional de saúde, o resultado obtido para hipoglicemias deve ser o principal para a tomada de decisão por estar relacionado a: *“1. Mortalidade, 2. Sequelas neurológicas, 3. Aumento do número de acidentes automobilísticos, 4. Menor produtividade, 5. Menor qualidade de vida, e 6. Menor adesão ao tratamento, resultando em pior controle glicêmico”*.

Os dados apresentados nas referências bibliográficas adicionais agregam informações sobre a relevância do desfecho de hipoglicemia para pacientes com DM, conforme apontado previamente neste relatório. O que se discute, entretanto, é se o tipo de insulina interfere na frequência e gravidade desse desfecho.

A superioridade de uma insulina análoga em relação à insulina regular foi identificada apenas com a insulina lispro, no desfecho de hipoglicemias graves, e nos estudos com adultos. Discute-se, portanto, o fato de essa observação não ter sido uniforme entre as outras insulinas e não reprodutível em crianças.

A profissional de saúde autora da contribuição defende que a incorporação deveria ocorrer para um subgrupo de pacientes com DM1 que não alcançaram resultados satisfatórios e em que já tenham se esgotado as tentativas de melhora por meio de ajustes e monitorização glicêmica frequente, conforme adotado em outros países.



Argumentação contrária às críticas sobre heterogeneidade estatística

Duas contribuições argumentaram que “*seria inadequado simplesmente descartar os achados baseados na alta heterogeneidade estimada para análise*”, com referência às críticas direcionadas aos valores elevados da medida I^2 . Ressalta-se que, conforme avaliação dos perfis e qualidade da evidência pelo método GRADE, a inconsistência dos resultados identificada por meio da estatística I^2 não foi o único parâmetro observado para o julgamento sobre a qualidade dos resultados. Além da inconsistência, verificou-se risco de viés muito grave devido a: 1. ausência de mascaramento; 2. desfecho subjetivo relatado pelo paciente; 3. randomização incerta; 4. sigilo de alocação incerto e; 5. presença de estudos não-paralelos (*cross-over*).

Esclarece-se também que a utilização de um modelo de efeitos aleatórios nas meta-análises que apresentaram elevada heterogeneidade não abonam a gravidade desta, apenas se trata de boas práticas metodológicas.

Argumentação em defesa da inclusão do desfecho de glicemia pós-prandial na avaliação

A defesa enviada por meio de contribuição técnico-científica foi embasada no argumento reescrito a seguir e com resultados de menor variabilidade glicêmica com uso de análogos em comparação à regular.

“A glicemia pós-prandial e a diminuição da variabilidade glicêmica são fatores fundamentais para o bom controle glicêmico do diabetes e representam alvos primários para melhorar os níveis de HbA1c e, por sua vez, para reduzir as complicações crônicas (macro e microvasculares e aumento do risco cardiovascular).”

Reconhece-se a importância do controle glicêmico a fim de evitar as complicações crônicas do diabetes. Uma forma de mensurar esse fator de risco é por meio do percentual de hemoglobina glicada, único desfecho com comprovada correlação com os eventos micro e macrovasculares futuros. Por meio da argumentação apresentada, esperar-se-ia que, ao melhorar o desempenho pós-prandial, as insulinas análogas apresentariam melhores resultados também no desfecho de hemoglobina glicada. Essa sequência lógica de eventos, entretanto, não foi observada nos estudos clínicos disponíveis, uma vez que não foi encontrada diferença significativa ou clínica entre insulinas análogas e regular para hemoglobina glicada.



Foram descritos resultados de estudos individuais de comparação entre insulina lispro e insulina regular, com alegada demonstração de superioridade para a análoga em relação ao desfecho de hemoglobina glicada. Os resultados apresentados, entretanto, carecem de significância clínica, uma vez que a magnitude do efeito não foi superior a 0,20% ou nem suficiente para alterar a classificação do resultado como dentro dos parâmetros recomendados.

Outras contribuições para evidência clínica

Ainda sobre a evidência clínica, uma contribuição incluiu como referência adicional a revisão sistemática que embasou a recomendação da agência canadense de ATS (CADTH) de que tanto a insulina regular quanto as insulinas análogas de ação rápida poderiam ser utilizadas na primeira linha do tratamento de pessoas com DM1 (6). Os resultados das meta-análises apresentados na publicação, entretanto, vão ao encontro dos resultados obtidos neste relatório. Os autores concluíram (em tradução livre):

“Identificou-se que a maioria das diferenças de hemoglobina glicada entre os grupos não atingiu diferença estatística. Nos casos com significância, as diferenças foram menores que o mínimo clinicamente importante. (...)

Não foi identificada de forma consistente uma vantagem comparativa em termos de hipoglicemia das análogas sobre as convencionais. (...)

Poucos estudos relataram satisfação do paciente com o tratamento ou qualidade de vida. Isso sugere que esses desfechos são raramente mensurados ou seletivamente relatados. Nos casos em que há dados sobre esses desfechos, a heterogeneidade substancial entre os métodos dos estudos impedem o agrupamento dos resultados. Alguns estudos relataram que insulinas análogas são estatisticamente superiores à insulina regular em termos de qualidade de vida; entretanto, os resultados foram inconsistentes, e as diferenças apresentavam-se pequenas e com significância clínica incerta.(...)

Estudos com insulinas análogas não apresentam poder suficiente ou duração adequada para a mensuração de diferenças nas complicações de longo prazo ou morte.(...)

Consistente com os resultados atuais, revisões anteriores observaram que a maioria dos ensaios com análogos de insulina apresentam limitações metodológicas, como a falta de sigilo de alocação. Logo, o potencial risco de viés é intensificado, especialmente para desfechos subjetivos, como hipoglicemia relatada pelo paciente e qualidade de vida.”

– **Avaliação Econômica**

Argumentação em defesa da avaliação econômica de custo-utilidade



O demandante apresentou em sua contribuição a defesa da escolha do modelo de custo-utilidade e não custo-minimização, como sugerido no relatório. De acordo com os autores, a redução de 32% nos episódios de hipoglicemia grave do conjunto de análogos em relação à regular é suficiente para atestar sua superioridade, descartando, portanto, uma análise de custo-minimização.

Argumentou-se também que a escolha por agrupar todas as análogas na avaliação econômica deu-se por não haver evidência científica na literatura de diferença significativa entre elas. Entretanto, a empresa produtora da insulina lispro, Eli Lilly do Brasil, ratificou a posição da Secretaria-Executiva da Conitec em avaliar as insulinas análogas de forma individual: *“Apesar de pertencerem à mesma classe de insulinas análogas ultrarrápidas, lispro, asparte e glulisina são moléculas diferentes e, conseqüentemente, apresentam farmacocinética e farmacodinâmica distintos.”*

– Análise de impacto orçamentário

Com as considerações apresentadas pela Conitec, o demandante conduziu nova estimativa de impacto orçamentário. O novo cenário considera uma taxa de incorporação mais rápida, de 50%, 75% e 100% nos anos seguintes. Os preços utilizados foram os indicados no relatório (menor preço) e adotou-se apenas a aquisição de tubetes de 3 mL. Os resultados também foram apresentados em dois cenários, com dose de 15,75 UI (consumo esperado) e 26,25 UI (consumo de maior impacto). As novas estimativas do demandante estão transcritas no Quadro 12 e Quadro 13.

QUADRO 14 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO COM A INCORPORAÇÃO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA DM1 COM DOSE MÉDIA DE 15,75 APRESENTADO PELO DEMANDANTE NA CONSULTA PÚBLICA.

Ano	Insulina Regular (R\$)	Análogas Ação Rápida* (R\$)	Impacto (R\$)
2016	65.700.054,00	122.431.529,20	56.731.475,20
2017	99.798.069,00	185.972.909,53	86.174.840,53
2018	134.699.680,50	251.011.785,57	116.312.105,07
2019	136.329.238,50	254.048.453,97	117.719.215,47
2020	137.908.459,50	256.991.319,77	119.082.860,27
TOTAL			496.020.496,54



QUADRO 15 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO COM A INCORPORAÇÃO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA DM1 COM DOSE MÉDIA DE 26,25 UI. APRESENTADO PELO DEMANDANTE NA CONSULTA PÚBLICA.

Ano	Insulina Regular (R\$)	Análogas Ação Rápida* (R\$)	Impacto (R\$)
2016	109.500.079,50	204.052.529,10	94.552.449,60
2017	166.330.122,00	309.954.862,27	143.624.740,27
2018	224.499.460,50	418.352.962,90	193.853.502,40
2019	227.215.390,50	423.414.076,90	196.198.686,40
2020	229.847.425,50	428.318.853,23	198.471.427,73
TOTAL			826.700.806,40

Portanto, nos novos cenários, o impacto orçamentário incremental total ao final dos 5 anos seria de R\$ 496.020.496,54 a R\$ 826.700.806,40, de acordo com as doses utilizadas e número de tubetes.

Manifestação sobre o apelo para redução de preço das insulinas análogas

Em resposta à falta de manifestação das empresas para negociação de preços, indicada na recomendação inicial da Conitec, a Eli Lilly manifestou o que se segue:

*“1) A incorporação de insulina lispro não deve depender exclusivamente de reduções de preços e sim do seu valor em benefício do tratamento dos pacientes com DM1;
2) A Insulina Lispro têm suficientes dados clínicos para justificar a inclusão no sistema de incorporação por parte da CONITEC, baseado (1) nos dados apresentados pela SDB no dossiê de incorporação para a CONITEC, (2) complementados pelas informações fornecidas pela Lilly no capítulo de Análise das Evidências Científicas e (3) sustentados pelas compras Estaduais e Municipais existentes hoje no país;
3) Considerando o valor e a qualidade de vida que a insulina lispro pode trazer aos pacientes, caso a CONITEC decida pela incorporação da mesma, a Lilly se manifesta aberta ao Ministério da Saúde para encontrar soluções adequadas às partes.
Existe claro e expresso interesse da nossa empresa em criar mecanismos de parcerias com o Governo a fim de beneficiar o paciente brasileiro diagnosticado com DM1. Para tanto, e visando maior previsibilidade, faz-se necessário definir o tamanho da população a ser tratada, bem como os custos associados.”*

11.3. Avaliação global das contribuições

De forma geral, os participantes da consulta pública apresentaram discurso consensual em favor da incorporação de insulinas análogas de ação rápida no SUS. Pontuaram-se com frequência os seguintes fatos e argumentos principais:



1. “desde o surgimento das insulinas análogas a literatura científica deixou de produzir estudos com insulinas humanas”;
2. “na prática clínica, os prescritores indicam insulina humana regular apenas nos casos de insuficiência financeira do usuário, e não por qualquer outra vantagem comparativa às insulinas análogas”;
3. “sempre que há disponibilidade financeira, os usuários invariavelmente optam pelas insulinas análogas”;
4. “casos em que houve troca de insulina regular por análoga, foi observado melhor controle glicêmico e qualidade de vida, os quais foram perdidos ao retornar o uso da regular”; e
5. “baixa adesão à recomendação de antecedência mínima de 30 minutos para aplicação de insulina regular”.

Com vista a tornar possível a incorporação, os participantes sugeriram as seguintes estratégias:

1. Negociação de preço com fornecedores;
2. Fixação de preço máximo para compra pelo Ministério da Saúde (estipulado em licitação);
3. Dispensação mediante protocolo clínico.

O Plenário da CONITEC considerou os argumentos apresentados na consulta pública, especialmente em relação ao controle glicêmico pós-prandial e ao fato de que o resultado de hemoglobina glicada refere-se a uma média, sem distinção dos possíveis extremos pelos quais os pacientes estão sujeitos. Discutiu-se, ainda, que o benefício observado com a insulina lispro em adultos dá-se em virtude do maior corpo de evidências disponível com essa intervenção e população. Com as insulinas asparte e glulisina, assim como no público infantil, há maior escassez de estudo primários e menor população incluída nos estudos disponíveis, inviabilizando um poder estatístico suficiente para a observação de benefício.

Dessa forma, houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial da CONITEC.



12.DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 51ª reunião ordinária, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação de insulina análoga de ação rápida para o tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1, mediante negociação de preço e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 227/2016.



13.REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. 2016;88. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
2. BRASIL. Cadernos de Atenção Básica nº36 - Diabetes Mellitus. 2013. 162 p.
3. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) [Internet]. Ac Farmacêutica Ltda. 2016. Available from: <http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>
4. Henriksson M, Jindal R, Sternhufvud C, Bergenheim K, Sörstadius E, Willis M. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Models in Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2016;1–17.
5. Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient perspectives on quality of life with uncontrolled type 1 diabetes mellitus: A systematic review and qualitative meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2015;15(17):1–29.
6. BRASIL. VIGITEL 2014: Vigilância de fatores de Risco para doenças crônicas por inquérito telefônico. 2015. 135 p.
7. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):161–75.
8. Negrato CA, Dias JPL, Teixeira MF, Dias A, Salgado MH, Lauris JR, et al. Temporal trends in incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2006 in Brazil. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(6):373–7.
9. Cobas RA, Bosi Ferraz M, de Mattos Matheus AS, Monteiro Tannus LR, Antonio Negrato C, de Araujo LA, et al. The cost of type 1 diabetes: A nationwide multicentre study in Brazil. *Bull World Health Organ*. 2013;91(6):434–40.
10. American Diabetes Association. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES - 2016. Vol. 39. 2016.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I. Relatório Recom da Comissão Nac Inc Tecnol no SUS - CONITEC -114. 2014;
12. Cherubini V, Iannilli A, Iafusco D, Cardella F, Giamprini MS, Fanelli C, et al. Premeal insulin treatment during basal-bolus regimen in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2311–2.
13. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, Edge JA, Ong KL, Watts AP, et al. Insulin lispro: A potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2003;20(8):656–60.
14. Ferguson SC, Strachan MWJ, Janes JM, Frier BM. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: A comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(4):285–91.
15. Gale EA. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group. *Diabet Med* [Internet]. 2000;17(3):209–14. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1464-5491.2000.00258.x/asset/j.1464-5491.2000.00258.x.pdf?v=1&t=igm15fsi&s=95d04e7fb0075401c51d6248aa72a603a10d096d>
16. JH H, Zalani S, VK A, CJ M. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* [Internet]. 2002;24(4):629–638 10p. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=105821244&lang=ja&site=ehost-live>



17. P.D. H, A. L, A. R. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabet Med* [Internet]. 2000;17(11):762–70. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2001000682>
18. Brock Jacobsen I, Vind BF, Korsholm L, Flyvbjerg A, Frystyk J, Holst JJ, et al. Counter-regulatory hormone responses to spontaneous hypoglycaemia during treatment with insulin Aspart or human soluble insulin: a double-blinded randomized cross-over study. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;202(3):337–47.
19. Fairchild JM, Ambler GR, Genoud-Lawton CH, Westman EA, Chan A, Howard NJ, et al. Insulin lispro versus regular insulin in children with type 1 diabetes on twice daily insulin. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2000;1(3):135–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15016224>
20. Jr JHA, Koivisto VA, Vignati L. Improved Mealtime Treatment of Diabetes Mellitus Using an Insulin Analogue. 1997;19(1).
21. Lvs B, Pro B. Metabolic Efficacy of Preprandial Human Insulin Analog in IDDM Patients. *Diabetes*. 1997;20(8):1279–86.
22. Danne T, Råstam J, Odendahl R, Näke A, Schimmel U, Szczepanski R, et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):278–85.
23. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbuttel BHR, Koelendorf K, Friberg HH, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: A double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(7):769–75.
24. Garg, Satish K; Rosenstock, Julio; Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr Pract*. 2005;11(1):11–7.
25. Heller, Simon R; Amiel, S.A.; Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1607–11.
26. HOLLEMAN1997a.
27. Home, Philip D; Lindholm, Anders; Hylleberg, Birgitte; Round P. Improved Glycemic Control With Insulin Aspart. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1904–9.
28. Provenzano, C; Vero, R.; Oliva, A.; Leto, G.; Puccio, L.; Vecchi, E.; Mattioli, P.L.; Di Mario U. Lispro insulin in Type 1 diabetic patients on a Mediterranean or normal diet: a randomized, cross-over comparative study with regular insulin. *Diabetes Nutr Metab*. 2001;14(3):133–9.
29. Valle, D.; Santoro, D.; Bates, P.; Scarpa L. Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab*. 2001;14(3):126–32.
30. Tupola S, Komulainen J, Jääskeläinen J, Sipilä I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18(8):654–8.
31. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(5):583–8.
32. Tamás G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2001;54(2):105–14. Available



- from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11640994>
33. Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R, Bellomo Damato A, Benzi L, Bruttomesso D, et al. Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001 Jun;11(3):168–75.
 34. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 1990;7(5):445–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2142043>
 35. Berger VW. Quantifying the magnitude of baseline covariate imbalances resulting from selection bias in randomized clinical trials. *Biometrical J.* 2005;47(2):119–27.
 36. Lathyris DN, Trikalinos TA, Ioannidis JPA. Evidence from crossover trials: Empirical evaluation and comparison against parallel arm trials. *Int J Epidemiol.* 2007;36(2):422–30.
 37. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;328(23):1676–85.
 38. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2016;6(6):CD012161. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27362975>
 39. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus.[update of *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003287; PMID: 15495047]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):3287.
 40. Rys P, Pankiewicz O, Lach K, Kwaskowski A, Skrzekowska-Baran I, Malecki MT. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab.* 2011 Jun;37(3):190–200.
 41. Sanches ACC, Correr CJ, Venson R, Gonçalves PR, Garcia MM, Piantavini MS, et al. Insulin analogues Versus Human Insulin in Type 1 diabetes: Direct and indirect meta-analyses of efficacy and safety. *Brazilian J Pharm Sci.* 2013;49(3):501–9.
 42. Pratoomsoot C, Smith HT, Kalsekar A, Boye KS, Arellano J, Valentine WJ. An estimation of the long-term clinical and economic benefits of insulin lispro in Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2009 Aug;26(8):803–14.
 43. Ciofetta, M.; Lalli, C.; Del Sindaco, P.; Torlone, E.; Pampanelli, S.; Mauro, L.; Chiara, Di L.; Brunetti, P.; Bolli GB. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care.* 1999;22(5):795–800.
 44. DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, Heine RJ, Home PD. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2003;20(4):312–8.
 45. Knerr I, Hofer SE, Holterhus PM, Nake A, Rosenbauer J, Weitzel D, et al. Prevailing therapeutic regimes and predictive factors for prandial insulin substitution in 26 687 children and adolescents with Type 1 diabetes in Germany and Austria. *Diabet Med.* 2007 Dec;24(12):1478–81.
 46. Holleman, Frits; Schmitt, Henry; Rottiers, Raoul; Rees, Alan; Symanowski, Sharon; Anderson JH. Reduced Frequency of Severe Hypoglycemia and Coma in Well-Controlled IDDM Patients Treated With Insulin Lispro. *Diabetes Care.* 1997;20(12):1827–997.



47. Hirsch IB. Insulin Analogues. N Engl J Med. 2005;352(2):174–83.
48. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ [Internet]. 2009;180(4):385–97. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12009102307/frame.html>
49. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Efectividad de los nuevos análogos de insulina. Informes, estudios e investigación. 2008.
50. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG A. Type 1 Diabetes. 2015.
51. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Atala S, Cristina M, Freitas F De, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice : A nationwide multicenter study in Brazil. 2012;7:3–10.



14. ANEXOS

14.1. Anexo 1 – Estratégias de busca utilizadas pelo demandante

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
MEDLINE (via PUBMED) 26/08/2015	#1 "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] #2 (Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent) #3 (Diabetes Mellitus, Insulin Dependent) #4 (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) #5 (Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1) #6 (Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset) #7 (Diabetes Mellitus, Juvenile Onset) #8 (Juvenile-Onset Diabetes Mellitus) #9 (Type 1 Diabetes Mellitus) #10 (Type I Diabetes Mellitus) #11 (Diabetes Mellitus, Sudden-Onset) #12 (Diabetes Mellitus, Sudden Onset) #13 (Mellitus, Sudden-Onset Diabetes) #14 (Sudden-Onset Diabetes Mellitus) #15 (Diabetes Mellitus, Type I) #16 (IDDM) #17 (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1) #18 (Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1) #19 (Juvenile-Onset Diabetes) #20 (Diabetes, Juvenile-Onset) #21 (Juvenile Onset Diabetes) #22 (Diabetes Mellitus, Brittle) #23 (Brittle Diabetes Mellitus) #24 (Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone) #25 (Diabetes Mellitus, KetosisProne) #26 (Ketosis-Prone Diabetes Mellitus) #27 (Diabetes, Autoimmune) #28 (Autoimmune Diabetes) #29 (insulin depend*) #30 (type 1 diabet*) #31 (type I diabet*) #32 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 #33 "Insulin, Short-Acting"[Mesh] #34 (Insulin, Short Acting) #35 (Short-Acting Insulin) #36 (Insulin, Rapid-Acting) #37 (Insulin, Rapid Acting) #38 (short acting insulin*) #39 (insulin analog*) #40 (insulin derivat*) #41 (fast acting insulin*) #42 (rapid acting insulin*) #43 (novel insulin*) #44 (new insulin*) #45 "Insulin Lispro"[Mesh] #46 (Insulin Lispro) #47 (Lispro, Insulin) #48 (28(B)-Lysine-29(B)-Prolineinsulin) #49 (LYSPRO) #50 (Lispro)



	#51 (Insulin, Lysyl(28B)-Prolyl(28B)-) #52 (Lispro) #53 (28(B)-Lys-29(B)-Pro-Insulin) #54 (Insulin, Lys(28B)-Pro(29B)-) #55 (Humalog) #56 (Eli Lilly brand of Insulin Lispro) #57 (LysB28) #58 "Insulin Aspartate"[Mesh] #59 (Insulin Aspartate) #60 (Aspartate, Insulin) #61 (Insulin-Aspartate) #62 (Insulin, Aspartateic Acid(B28)-) #63 (B28-Asp-Insulin) #64 (B28 Asp Insulin) #65 (Insulin B28asp) #66 (B28asp, Insulin) #67 (NovoLog) #68 (NovoRapid) #69 (Novo Nordisk Brand of Insulin Aspartate) #70 (B28) #71 (ProB29) #72 "insulin glulisine" [Supplementary Concept] #73 (glulisine insulin) #74 (insulin glulisine) #75 (glulisine) #76 (insulin, lysyl(B3)-glutamy(B29)-) #77 (B3-lysyl-B29-glutamylinsulin) #78 (insulin, Lys(B3)-Glu(B29)-) #79 #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 #80 clinical[Title/Abstract] #81 trial[Title/Abstract] #82 #80 AND #81 #83 clinical trials as topic[MeSH Terms] #84 clinical trial[Publication Type] #85 random*[Title/Abstract] #86 random allocation[MeSH Terms] #87 therapeutic use[MeSH Subheading])) #88 #83 OR #84 #85 OR #86 OR #87 #89 #82 OR #88 #90 #32 AND #79 AND #89
LILACS via BVS 26/08/2015	#1 MH:(Diabetes Mellitus, Type 1) #2 TW:(Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent) #3 TW:(Diabetes Mellitus, Insulin Dependent) #4 TW:(Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) #5 TW:(Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1) #6 TW:(Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset) #7 TW:(Diabetes Mellitus, Juvenile Onset) #8 TW:(Juvenile-Onset Diabetes Mellitus) #9 TW:(Type 1 Diabetes Mellitus) #10 TW:(Type I Diabetes Mellitus) #11 TW:(Diabetes Mellitus, Sudden-Onset) #12 TW:(Diabetes Mellitus, Sudden Onset) #13 TW:(Mellitus, Sudden-Onset Diabetes) #14 TW:(Sudden-Onset Diabetes Mellitus) #15 TW:(Diabetes Mellitus, Type I)



#16	TW:(IDDM)
#17	TW:(Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1)
#18	TW:(Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1)
#19	TW:(Juvenile-Onset Diabetes)
#20	TW:(Diabetes, Juvenile-Onset)
#21	TW:(Juvenile Onset Diabetes)
#22	TW:(Diabetes Mellitus, Brittle)
#23	TW:(Brittle Diabetes Mellitus)
#24	TW:(Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone)
#25	TW:(Diabetes Mellitus, KetosisProne)
#26	TW:(Ketosis-Prone Diabetes Mellitus)
#27	TW:(Diabetes, Autoimmune)
#28	TW:(Autoimmune Diabetes)
#29	TW:(nsulin depend*)
#30	TW:(type 1 diabet*)
#31	TW:(type I diabet*)
#32	TW:(Diabetes Mellitus Instável)
#33	TW:(Diabetes Mellitus Insulinodependente)
#34	TW:(Diabetes Mellitus Insulino-Dependente)
#35	TW:(Diabetes Mellitus Dependente de Insulina)
#36	TW:(Diabetes Mellitus de Início na Juventude)
# 37	TW:(Diabetes Mellitus com Tendência à Cetose)
# 38	TW:(Dmid)
# 39	TW:(Diabetes Autoimune)
# 40	TW:(Diabetes Mellitus de Início Súbito)
#41	MH:(C18.452.394.750.124*)
#42	MH:(C19.246.267*)
#43	MH:(C20.111.327*)
#44	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43
#45	MH:(Insulin, Short-Acting)
#46	TW:(Insulina de Ação Curta)
#47	MH:(D06.472.699.587.200.400*)
#48	MH:(D12.644.548.586.200.400*)
#49	TW:(Insulin, Short Acting)
#50	TW:(Short-Acting Insulin)
#51	TW:(Insulin, Rapid-Acting)
#52	TW:(Insulin, Rapid Acting)
#53	TW:(short acting insulin*)
#54	TW:(insulin analog*)
#55	TW:(insulin derivat*)
#56	TW:(fast acting insulin*)
#57	TW:(rapid acting insulin*)
#58	TW:(novel insulin*)
#59	TW:(new insulin*)
#60	MH:(Insulin Lispro)
#61	TW:(InsulinaLispro)
#62	MH:(D06.472.699.587.200.400.500*)
#63	MH:(D12.644.548.586.200.400.500*)
#64	TW:(Insulin Lispro)
#65	TW:(Lispro, Insulin)
#66	TW:(28(B)-Lysine-29(B)-Prolineinsulin)
#67	TW:(LYSPRO)
#68	TW:(Lispro)
#69	TW:(Insulin, Lysyl(28B)-Prolyl(28B)-)
#70	TW:(Lispro)



	#71 TW:(28(B)-Lys-29(B)-Pro-Insulin) #72 TW:(Insulin, Lys(28B)-Pro(29B)-) #73 TW:(Humalog) #74 TW:(Eli Lilly brand of Insulin Lispro) #75 TW:(LysB28) #76 MH:(Insulin Asparte) #77 TW:(Insulin Asparte) #78 TW:(Insulina-Asparte) #79 TW:(InsulinaAsparte) #80 MH:(D06.472.699.587.200.400.100*) #81 MH:(D12.644.548.586.200.400.100*) #82 TW:(Asparte, Insulin) #83 TW:(Insulin-Asparte) #84 TW:(Insulin, Aspartic Acid(B28)-) #85 TW:(B28-Asp-Insulin) #86 TW:(B28 Asp Insulin) #87 TW:(Insulin B28asp) #88 TW:(B28asp, Insulin) #89 TW:(NovoLog) #90 TW:(NovoRapid) #91 TW:(Novo Nordisk Brand of Insulin Asparte) #92 TW:(B28) #93 TW:(ProB29) #94 TW:(insulin glulisine) #95 TW:(glulisine insulin) #96 TW:(insulin glulisine) #97 TW:(glulisine) #98 TW:(insulin, lysyl(B3)-glutamyl(B29)-) #99 TW:(B3-lysyl-B29-glutamylinsulin) #100 TW:(insulin, Lys(B3)-Glu(B29)-) #101 #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 #102 #44 AND #101
CENTRAL (Cochrane Library) 26/08/2015	#1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Insulin, Short-Acting] explode all trees #3 insulin glulisine #4 #2 or #3 #5 #1 and #4
EMBASE (via Elsevier) 26/08/2015	((('insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'insulin dependent diabetes mellitus') AND (('short acting insulin'/exp OR 'short acting insulin') OR ('insulin lispro'/exp OR 'insulin lispro') OR ('insulin aspart'/exp OR 'insulin aspart') OR ('insulin glulisine'/exp OR 'insulin glulisine')))) AND (random\$ OR factorial\$ OR crossover\$ OR (cross AND over\$) OR 'cross over\$' OR placebo\$ OR (doubl\$ AND adj AND blind\$) OR (singl\$ AND adj AND blind\$) OR assign\$ OR allocat\$ OR volunteer\$ OR 'crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' OR ('double blind' AND procedure) OR (randomized AND controlled AND trial) OR ('single blind' AND procedure))) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
Clinicaltrials.gov v 26/08/2015	(Diabetes Mellitus, Type 1) AND (Insulin, Short-Acting)
International Clinical Trials Registry Platform	(Diabetes Mellitus, Type 1) AND (Insulin, Short-Acting)

(ICTRP - WHO)
16/10/2015

BVS = Biblioteca Virtual em Saúde; LILACS= Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde e do Caribe; CENTRAL = Cochrane Register of Clinical Trials; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform



14.2. Anexo 2 – Meta-análises conduzidas pelo demandante para o desfecho de glicemia pós-prandial

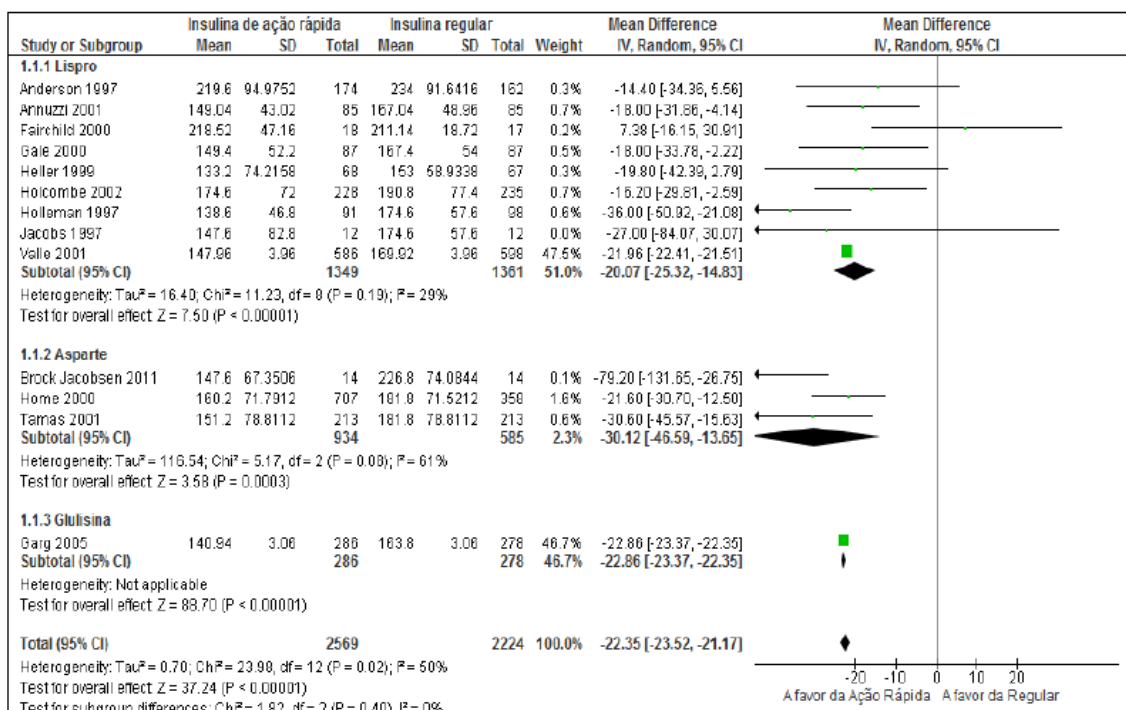


FIGURA 20 – RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRANDIAL: CAFÉ-DA-MANHÃ.

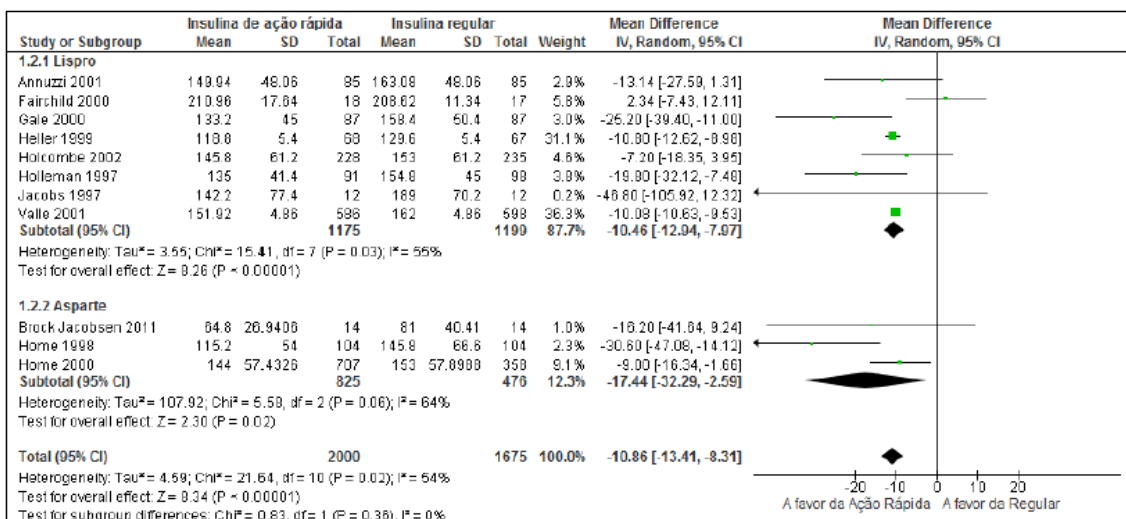


FIGURA 21 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRANDIAL: ALMOÇO.

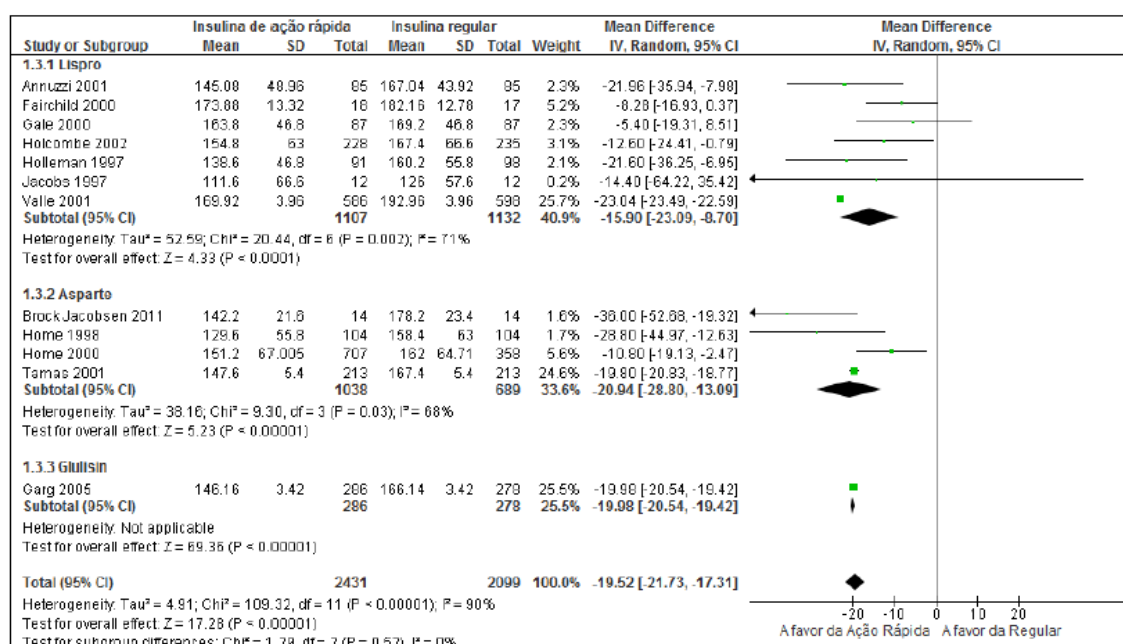


FIGURA 22 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: JANTAR.

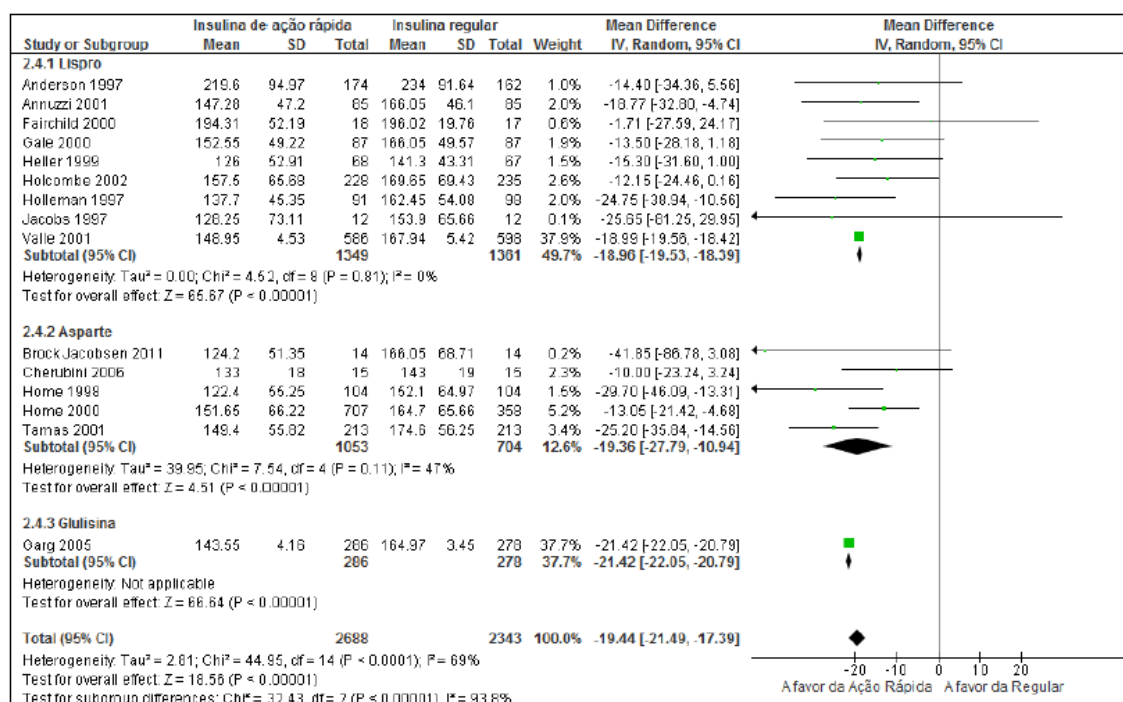


FIGURA 23 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: TOTAL.

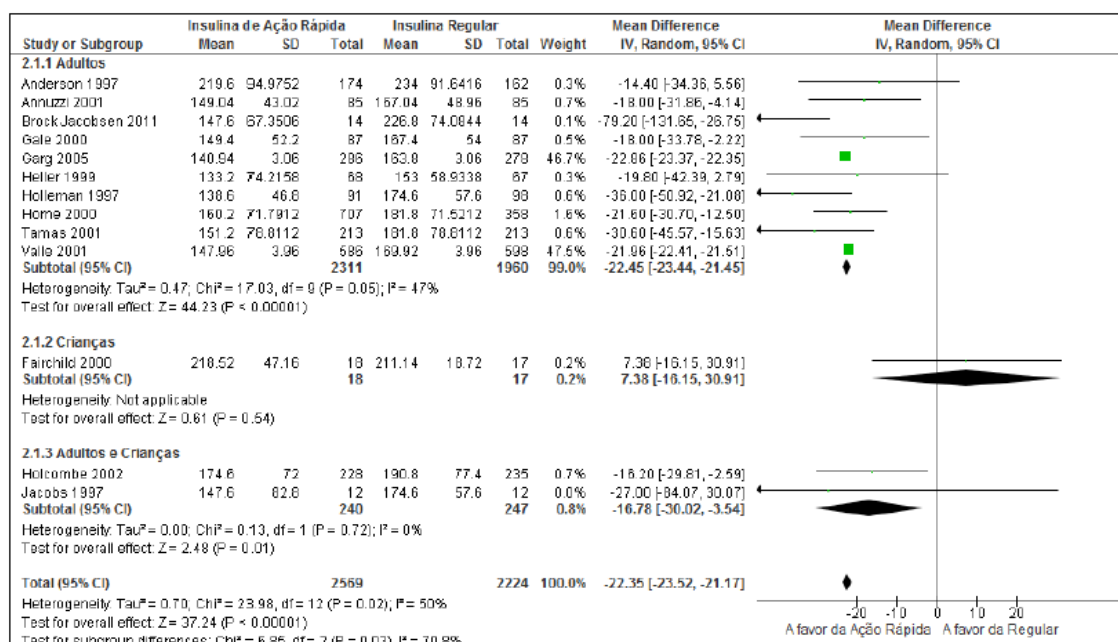


FIGURA 24 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS ADULTOS X CRIANÇAS – CAFÉ-DA-MANHÃ.

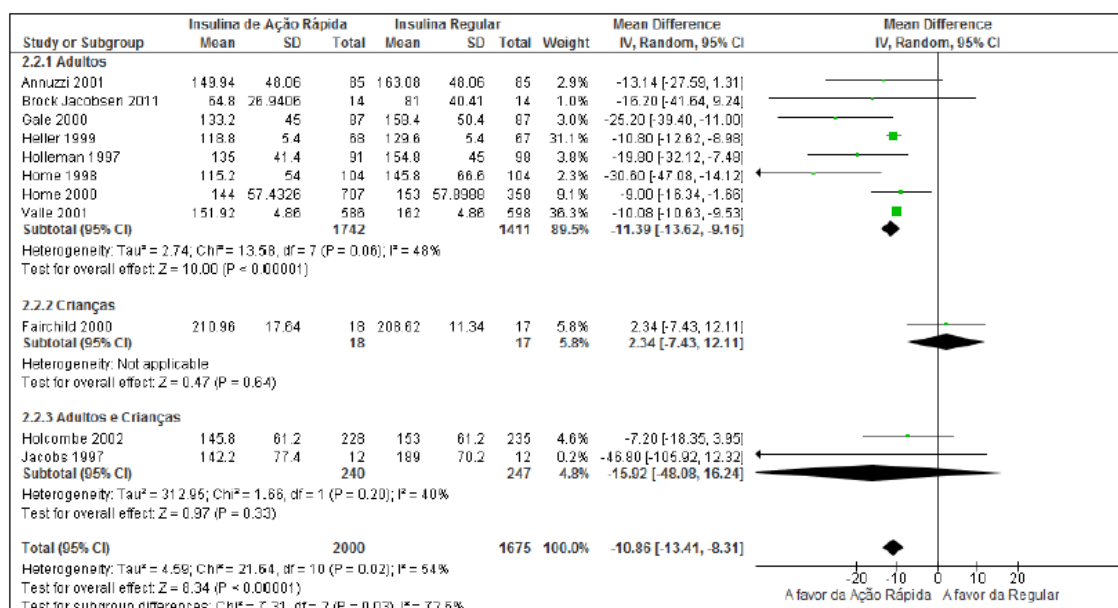


FIGURA 25 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS ADULTOS X CRIANÇAS – ALMOÇO.

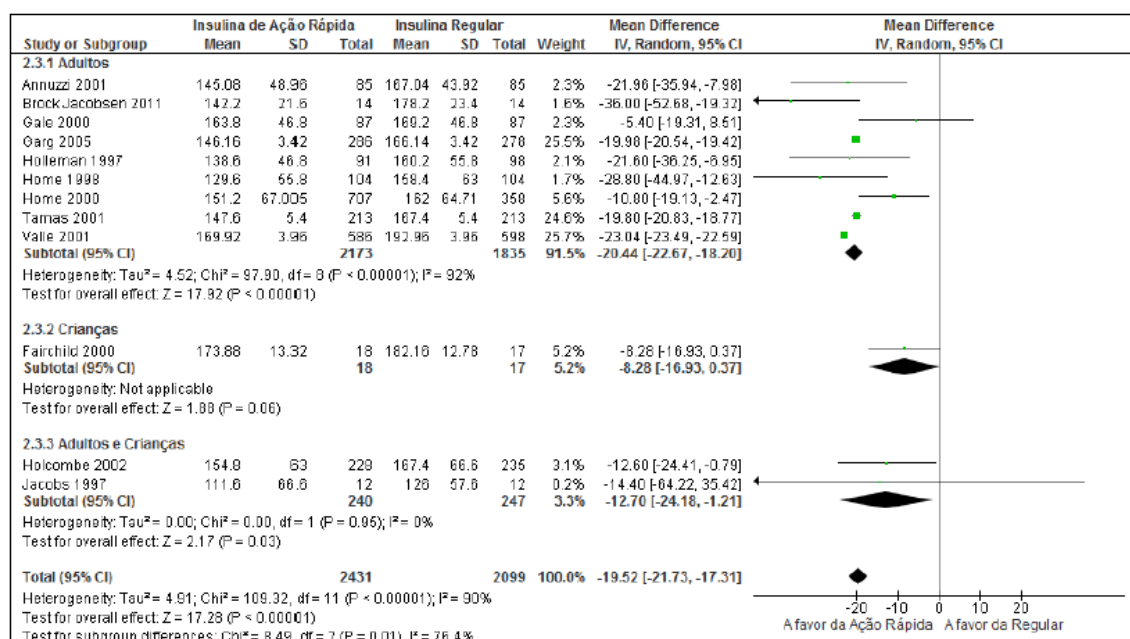


FIGURA 26 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS ADULTOS X CRIANÇAS – JANTAR.

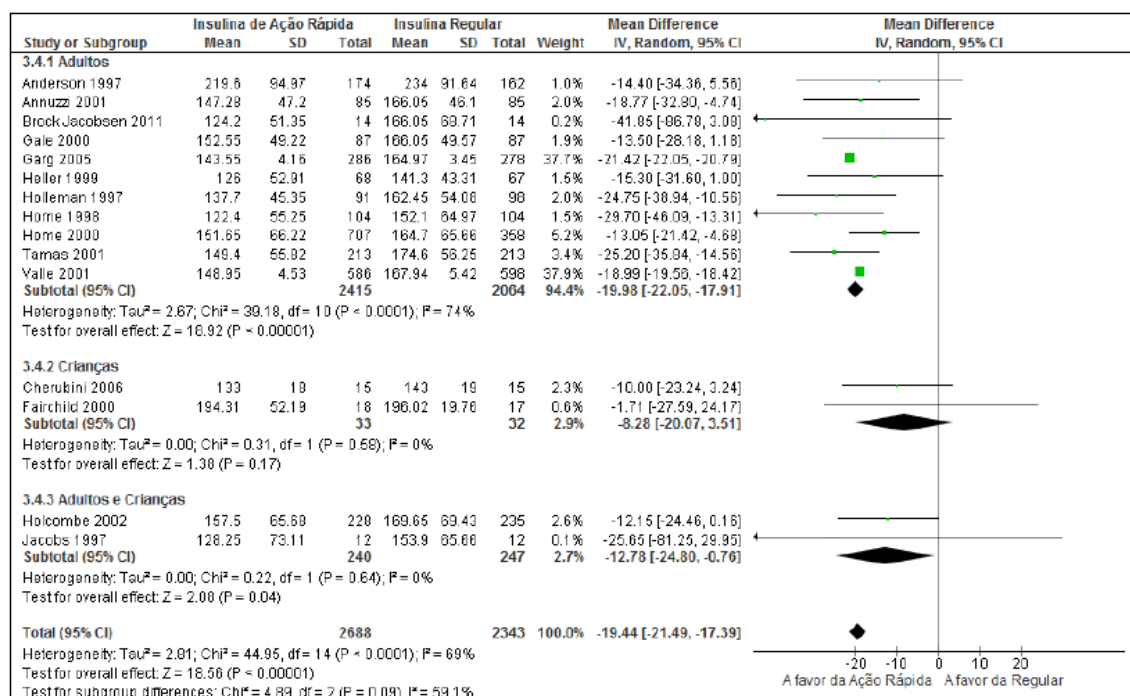


FIGURA 27 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS ADULTOS X CRIANÇAS – TOTAL.

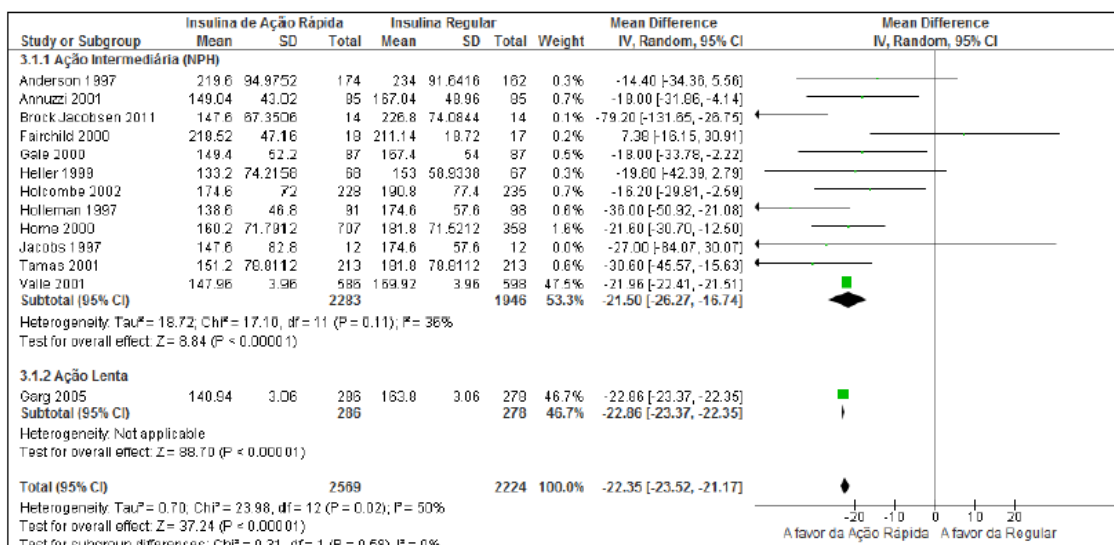


FIGURA 28 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS NPH X OUTRAS INSULINAS DE AÇÃO LENTA – CAFÉ-DA-MANHÃ.

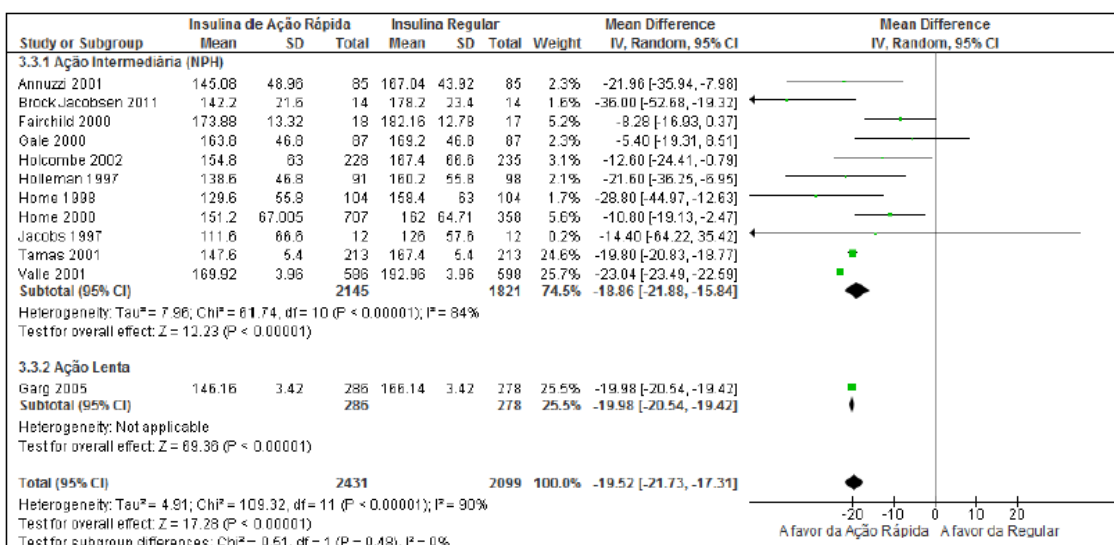


FIGURA 29 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS NPH X OUTRAS INSULINAS DE AÇÃO LENTA – JANTAR.

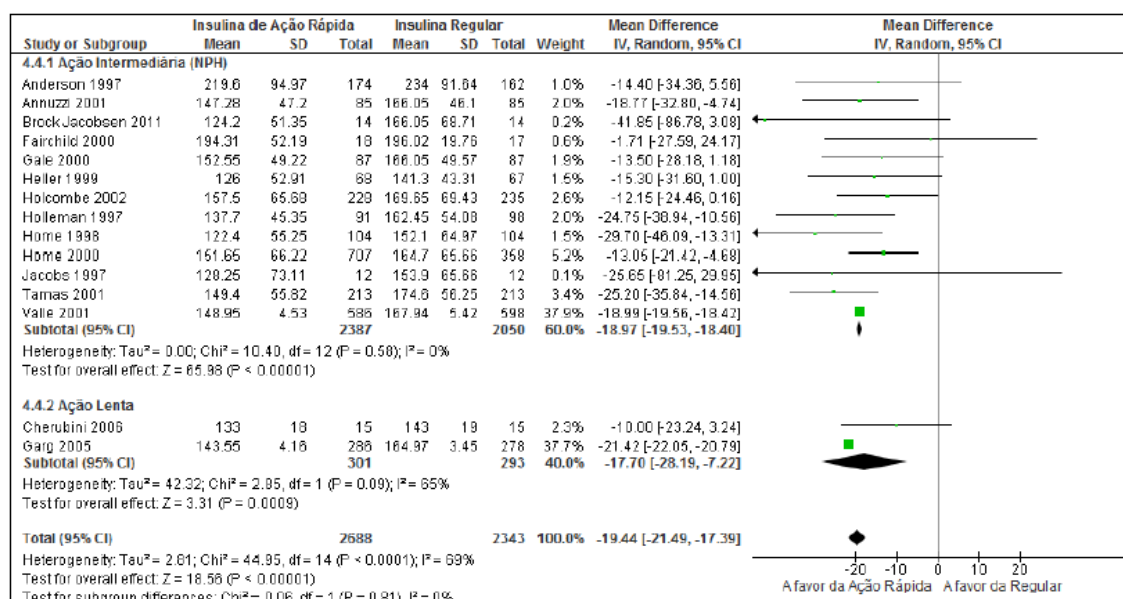


FIGURA 30 - RESULTADO PARA GLICEMIA PÓS-PRADIAL: ANÁLISE DE SUBGRUPOS NPH X OUTRAS INSULINAS DE AÇÃO LENTA – TOTAL.



14.3. Anexo 3 – *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) traduzido

A seguir apresenta-se o *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) em tradução livre pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

Escala de Satisfação do Tratamento

- 1) Quanto satisfeito você está com seu tratamento atual?
- 2) Quanto bem controlado você sente que seu diabetes tem sido recentemente?
- 3) Quanto conveniente seu tratamento tem sido recentemente?
- 4) Quanto flexível seu tratamento tem sido recentemente?
- 5) Quanto satisfeito você está sobre o seu entendimento em relação a sua diabetes?
- 6) Quanto satisfeito você estaria em continuar com seu tratamento atual?

Itens individuais

- 1) Quanto frequente você sentiu que sua glicemia estava acima do ideal recentemente?
- 2) Quanto frequente você sentiu que sua glicemia estava abaixo do ideal recentemente?



14.4. Anexo 4 – Contribuições mais expressivas identificadas na consulta pública

– Experiência profissional

“Considerando, respeitosamente, o parecer parcial da CONITEC e, como Farmacêutica no SUS há 13 anos, ex membro de equipe de gestão, com experiência de 8 anos em tratamento de portadores de DM I em uso de insulinas análogas (ultrarrápidas e de longa duração) fornecidas através de protocolos municipal, e, apesar na ausência de dados comprobatórios, gostaria de sugerir que fossem adicionados à análise final do relatório, em prol à inclusão, os seguintes argumentos: 1) A redução de internações hospitalares/ serviços de urgência por crises de hipo ou hiperglicêmicas em portadores de DM I - ocupando por longo período leitos hospitalares; 2) O ganho em qualidade de vida para o portador e a família do portador de DM I considerando a maior facilidade em realizar a manutenção adequada do índices glicêmicos pré e pós prandial principalmente em crianças e adolescentes; 3) O custo elevadíssimos das insulinas análogas adquiridas através de mandados judiciais demandando consumo excessivo de verbas Municipal e Estadual para medicamentos; 4) A possibilidade de redução dos custos de aquisição de análogos quando adquiridos em grande volume ou por ata de preço regional (Estadual por exemplo); 5) Criação de protocolo de dispensação destes medicamentos no SUS; 6) Possibilidade de inclusão destes medicamentos no SUS com verba direcionada, de financiamento tripartite, como no caso dos insumos para automonitorização glicêmica domiciliar.”

“O negativo é termos um país que gasta tanto em AIDS por exemplo, e não quer dar o melhor para inocentes crianças e adolescentes que não tiveram a escolha de evitar o diabetes tipo 1. O negativo é vermos um país que paga uma droga caríssima para um paciente isoladamente, o que poderia sustentar várias crianças com diabetes tipo 1. O que é negativo é ainda não haver disponibilidade de análogos lispro, asparte e glulisina para os pacientes com diabetes tipo 1. Está difícil ser patriota neste país.”

“Sou endocrinologista, e para mim é claro a superioridade clínica dos análogos de insulina no que se refere à menor incidência de hipoglicemia e satisfação do paciente com o tratamento. A eficácia na redução da HbA1c pode não ser superior às insulinas humanas, mas também os estudos podem não ter o poder para avaliar o tratamento como um todo, incluído a satisfação e qualidade de vida. Atendo pacientes com diabetes no SUS cerca de metade do minha carga de trabalho, e certamente, os análogos de insulina são altamente recomendados, se não, essenciais para alguns pacientes, como crianças, adolescentes, adultos com maior risco de hipoglicemia.”

“Melhora sensível do controle a partir da terapia insulínica com análogos de curta duração combinada à terapia nutricional, ajustando a dose ao total de carboidratos da refeição. Menor incidência de hipoglicemias, principalmente as noturnas, em razão do análogo de curta duração atuar dentro do horário de alimentação/digestão/absorção. Proporciona também maior liberdade do usuário quanto aos horários de refeições, beneficiando no sentido de melhor qualidade de vida.”

“No trabalho diário com diabéticos tipo 1 sentimos grande dificuldade de controle com as insulinas atualmente disponíveis na rede pública- NPH é regular. Porque geralmente esses pacientes são crianças ou adultos jovens, e é praticamente impossível monitorar adequadamente horários das refeições e atividade física, para adequá-los aos picos de efeito dessas insulinas. Devido a isso, aumenta o risco de complicações agudas(hipoglicemia ou cetoacidose) e crônicas(retardo de crescimento, alterações cognitivas, doença renal).A experiência clínica e a literatura mundial mostram que com os análogos o controle fica mais fácil e as complicações são minimizadas.”



“Em seguimento de pacientes que desenvolveram diabetes tipo 1, através do ambulatório de adesão e autocuidado, no setor de atenção farmacêutica e acompanhados através de protocolos clínicos. Vimos a evolução positiva em um melhor controle glicêmico, de bolus; menos hipoglicemia; maior segurança relatada por parte do paciente ao uso destas insulinas, e menor variação glicêmica para os pacientes que realizamos seguimento, N-38. Maior adesão, e confiança, menor ação hipoglicêmica, diminuída ação residual. Deve ser acompanhado de amplo processo educacional, e motivacional, para pacientes e familiares.”

- Experiência pessoal

“Há 30 anos tenho diabetes tipo 1. Fui diagnosticada aos 09 anos de idade, em 1986. Na época, as únicas insulinas existentes eram as insulinas NPH e Regular, (...). O controle glicêmico com essas insulinas era bastante difícil, praticamente impossível. Não eram raras as ocasiões de hipoglicemias e de hiperglicemias, as oscilações extremas eram uma constante. Minha mãe lecionava no período da manhã e no período da noite, e tinha grande preocupação com a queda da minha glicemia na sua ausência. (...) Assim, ela costumava me dar uma grande quantidade de alimentos antes de sair para trabalhar, para ter certeza que eu não teria uma hipoglicemia grave na sua ausência.

Eu era uma criança bastante disciplinada, nos estudos e no cuidado com a saúde. (...) Mas, mesmo seguindo à risca as recomendações do médico endocrinologista e da nutricionista, com a terapia medicamentosa à base das insulinas NPH e Regular não conseguia controlar a glicemia de forma adequada. Em função do descontrole glicêmico, aos 10 anos de idade fui diagnosticada com catarata, uma das complicações do diabetes. Gostava muito de ler livros (...), mas não conseguia ler romances, mesmo os infantis, porque a dificuldade de enxergar com a catarata nos dois olhos atrapalhava o acompanhamento de textos mais longos. Eu usava uma lupa para conseguir ler e escrever (sem ela não enxergava a tinta da caneta esferográfica), o que gerava bastante curiosidade nos meus amigos de escola. (...) À medida que a catarata progredia, eu, minha mãe e a escola buscávamos adaptações para a continuação do meu aprendizado escolar. Durante um tempo, quando nem com a lupa eu conseguia enxergar mais (à distância não via rostos, via borrões ambulantes, e reconhecia as pessoas pela forma de caminhar), minha mãe lia e gravava os textos escolares numa fita k7. Eu os ouvia, decorava, e fazia as provas de forma oral com a coordenadora da escola.

Aos 16 anos minha capacidade de visão com a catarata se reduziu a 30%, e eu já não conseguia seguir estudando. (...) Decidimos então planejar um procedimento cirúrgico. O oftalmologista não recomendara uma cirurgia até então porque eu estava em fase de crescimento, e também porque estávamos tentando fazer a catarata regredir através do controle da glicemia, o que se mostrou infrutífero – tanto o controle da glicemia quanto a regressão da catarata.

Mas para fazer a cirurgia, era necessário alcançar o controle glicêmico prévio para evitar complicações cirúrgicas, já que o diabetes mal controlado favorece o aparecimento de infecções. (...)

Começamos então um sistema de controle estrito da glicemia. Minha vida se direcionou especificamente aos cuidados com dosagem de insulina, alimentação e exercícios físicos. A continuidade dos estudos havia se mostrado impossível com a visão reduzida a 30%, mas era igualmente impossível controlar a glicemia vivendo uma vida normal. Assim, tive que parar de estudar, porque não enxergava e porque precisava de uma rotina mais rígida para estabilizar a glicemia.

Durante este ano de 1993, vivi em função da doença, tudo o que fazia se direcionava ao controle da glicemia. E esta foi a única vez em que, utilizando as insulinas NPH e Regular, consegui manter os níveis glicêmicos num padrão aceitável.

Realizei a cirurgia, continuei o esquema rígido de vida em função da doença – insulina, alimentação, exercício – até o fim do ano, o que garantiu o sucesso do procedimento, sem complicações pósoperatórias. Mas perdi um ano escolar, e em função de uma limitação física, origem de desconforto e revoltas posteriores, e de muitas sessões de terapia psicológica. Eu nunca havia “ficado de recuperação”, como dizíamos na época, e repeti de ano. Foi bem difícil pra mim! Mas retornei aos estudos no ano seguinte e, desenvolvendo uma vida normal, as glicemias voltaram a oscilar.

Em 1996 comecei a usar o análogo de ação rápida, que havia chegado há pouco no Brasil. (...)

Durante este ano estava fazendo cursinho prévestibular, acordava bem cedo para ir às aulas pela manhã e não podia sair sem me alimentar, pois isso aumentaria as chances de uma hipoglicemia. (...) Poder dormir meia hora a mais por dia, sem a necessidade de acordar meia hora antes de tomar o café da manhã para aplicar a insulina



Regular (como antes acontecia), era uma vantagem extraordinária! E a significativa diminuição das hipoglicemias também era um fator favorável à melhora da disposição para seguir a rotina de estudos. (...) Durante os anos da graduação a diminuição das hipoglicemias e o efeito mais rápido do análogo de insulina de ação rápida também foram essenciais à minha formação. (...)

Sem o análogo de insulina de ação rápida, cursar a faculdade, trabalhar, e cuidar da minha saúde não seria possível. Seria impraticável administrar as atividades domésticas, laborais e estudantis tomando a insulina Regular meia hora antes de todas as refeições. (...)

Ao todo, portanto, foram 10 anos usando a insulina Regular e 18 anos usando a insulina NPH. Meu corpo carrega esta memória metabólica de quase duas décadas sem um controle glicêmico adequado. Mesmo conseguindo atingir níveis glicêmicos mais baixos e com menos oscilações após a mudança para a terapia com análogos de insulina, devido ao longo tempo de exposição ao descontrole glicêmico, convivo com mais duas complicações do diabetes: retinopatia e neuropatias periférica e autonômica. (...)

Infelizmente, essas melhorias que todos nós pacientes com diabetes experimentamos com a mudança da insulina Regular para os análogos de ação rápida não estão devidamente documentadas e comprovadas em pesquisas científicas criteriosas, conforme demonstra a presente análise da CONITEC. Todavia, essas melhorias são reais, os pacientes vivem melhor. Esta é uma unanimidade entre as pessoas com diabetes que já usaram as duas tecnologias. (...) A partir dessas premissas, espero sinceramente que a Conitec reconsidere sua recomendação inicial, e ao final recomende a incorporação dos análogos de ação rápida ao SUS para tratamento de diabetes tipo 1, ainda que para casos específicos. Tal recomendação deve também considerar que: são válidas as contribuições dos pacientes nesta Consulta Pública; não devem ser relevadas as evidências referentes à superioridade dos análogos de ação rápida em relação à insulina Regular no que tange à diminuição das hipoglicemias, principal preocupação da vida quotidiana das pessoas e dos familiares das pessoas com diabetes; o uso da insulina Regular é impraticável no modo de vida contemporâneo, já que ninguém consegue desenvolver a vida com autonomia e desenvoltura sob o jugo da aplicação de insulina meia hora antes de todas as refeições do dia, e ainda sob o risco de uma hipoglicemia no caso de impedimento da alimentação em exatamente meia hora – o que dispensa a necessidade de evidências científicas; outros países com sistemas universais de saúde, como o brasileiro, adotaram os análogos de insulina de ação rápida.

Fornecendo a insulina Regular, o Estado não dá prioridade ao desenvolvimento normal da vida das pessoas com diabetes tipo 1, mas impõe a elas a devoção à doença para conseguir o controle glicêmico adequado. (...)"

"Quando a minha filha usava apenas nph e regular, a hemoglobina glicada chegou em 14,7. Vivía sendo hospitalizada com quadros de cetoacidose. Além de ter entrado em depressão, pois de tão desidratada tinha vergonha de sair de casa."

"A insulina análoga de ação rápida proporciona mais flexibilidade, comodidade e segurança ao paciente portador de diabetes tipo 1. Com ela, é possível ter uma alimentação mais diversificada e com um percentual maior de carboidratos e de alimentos com índice glicêmico mais alto, pois a insulina rápida acompanha com uma defasagem menor a chegada da glicose à corrente sanguínea, reduzindo o tempo em que a taxa de glicose ficará alta após a ingestão de alimentos ricos em carboidratos. Ainda que os estudos apresentados até o momento não sejam eventualmente suficientes para comprovar a redução da hemoglobina glicada e dos casos de hipoglicemia grave, nós, pacientes portadores de diabetes tipo 1, sabemos há muito que o tratamento com insulinas regulares impõe ajustes à rotina e à dieta muitas vezes difíceis de serem seguidos."

"Tanto a lispro, quanto a asparte, mudaram muito o meu controle glicêmico. Fazendo com que eu não ficasse acamada, me sentisse uma pessoa normal, não tivesse consequências prejudiciais à minha rotina e pudesse trabalhar fora, coisa que não consigo fazer com o uso da Regular, pois sempre sou demitida por excesso de atestados."

"Sou uma paciente muito responsável nos cuidados com a doença. Após ter usado todos os tipos de insulina estudadas, só fazendo contagem de carboidratos e usando insulinas análogas é que consegui uma glicada de 7,1. Já tive hipoglicemias seríssimas que não acontecem atualmente graças ao bom controle proporcionado por estas insulinas. O controle da glicemia pós prandial é extremamente facilitado com uso de insulina ultra rápida, sobretudo para uma cidadã que precisa trabalhar o dia inteiro."



“Fiz tratamento com as insulinas nph e regular; neste tratamento, não conseguia controlar minha glicemia, chegando minha glicada a quase 14% e hipoglicemias constantes, hoje tenho complicações do diabetes como a retinopatia diabética. Quando meu tratamento mudou para a glargina + asparte, minha glicada passou para 7% em apenas 2 meses, os episódios de hipoglicemia acabaram, a flexibilidade do uso da asparte me ajudou muito, com o tratamento da contagem de carboidratos, entre outros benefícios. Enfrento dificuldades na continuidade do tratamento, devido ao fato de constantemente a asparte estar em falta no meio público onde consigo e também devido ao fato de apenas encontrá-la na capital (no meu caso, Salvador, na CEDEBA). Por isso, quando falta a asparte, tenho que fazer o tratamento substituindo a asparte pela regular e logo sinto episódios de hipoglicemia e maior dificuldade de controle glicêmico.”

“Tenho 46 anos e há 31 anos recebi o diagnóstico de diabetes tipo 1. Iniciei o tratamento com insulina basal NPH e a rápida Regular em 21/06/1985 e ao passar a maior parte da minha vida usando esta terapia sofri muito com episódios de hipoglicemias antes do almoço e durante a noite. Minha hemoglobina glicada oscilou durante todo este tempo com a doença chegando a alcançar 10,60% em janeiro de 1988 e 9,6% em abril de 1999. Nunca cheguei perto do 7%, valor considerado ideal para o controle do diabetes, com outra insulina senão com a substituição do meu tratamento para as insulinas análogas no final de 2009. Esta troca aconteceu por recomendação médica após uma queda em janeiro deste ano a uma altura de 2 metros devido a uma hipoglicemia severa assintomática ao meio dia, ocasião em que fraturei o tornozelo esquerdo gravemente tendo que operar e colocar placa e parafusos. Este evento me deixou em recuperação por 10 meses em 2009, período em que fiquei licenciada por acidente de trabalho e a partir deste momento, vi que precisava evoluir no tratamento para evitar que outros episódios não se repetissem. Antes que o pior ano da minha vida acabasse, eu já estava usando as análogas e minha vida melhorou muito a partir do momento em que comecei a usar as insulinas análogas Glargina(Lantus) e Lispro(Humalog). Finalmente consegui melhorar meu tratamento, com uma insulina mais rápida no início da ação, mais avançada, mais moderna e que permitia maior flexibilidade na hora de almoçar pois como eu trabalhava numa instituição financeira, durante este tempo sempre aparecia um imprevisto que me impedia de sair para almoçar e, então, eu tinha uma hipo. Com a Humalog eu não precisaria esperar mais nada para começar a comer. E assim foi com um controle da glicemia e uma melhoria da qualidade crescente. Creio que os custos da incorporação desta insulina compensam todos os demais gastos que podem vir com as consequências de hipos severas que podem resultar até mesmo em morte do próprio paciente ou de terceiros e com as complicações pelo mau controle desta doença crônica silenciosa e de longa duração.”

“Talvez tecnicamente não tenha diferença entre a insulina análoga de ação rápida e a insulina rápida(regular), mas na realidade na vida cotidiana do paciente ha uma grande diferença. Ao usar a insulina Regular, as hipoglicemias severas eram frequentes, prejudicando o desempenho de algumas atividades, como o trabalho, atividade física e interferindo no meu lazer, ja que sentia medo de ter uma hipo severa a qualquer momento. Ao iniciar o tratamento com insulina de ação rápida, minha qualidade de vida melhorou, as hipoglicemias foram controladas, houve melhora na Hemoglobina glicada, devido melhor controle no pós-prandial. Isto porque ao utilizar a insulina R, sempre ocorriam hipoglicemias, que me levavam a correção desta, aumentando os níveis glicêmicos imediatamente, e tendo novamente que fazer correções da glicemia, gerando um ciclo de descontrole do Diabetes. Quando iniciei o uso da insulina análoga de ação rápida, por ter efeito dentro de um período menor, as hipoglicemias reduziram drasticamente, permitindo que eu realizasse tanto atividade física, quanto trabalhasse e ate mesmo o lazer com mais segurança. Sendo assim, no meu cotidiano fez uma grande diferença a substituição da R pela de análoga.”

“Sou DM1 desde 2004. Hoje tenho 40 anos de idade e 12 de diabetes. No início do tratamento utilizava as insulinas fornecidas pelo SUS, porém as hipoglicemias eram constantes e muitas vezes graves, prejudicando minhas atividades diárias. Acabei usando por pouco tempo, pois conversei com minha médica para ver se havia uma maneira de diminuir as hipoglicemias que me atrapalhavam muito. Indicou-me as insulinas Lantus (ação lenta) e Humalog (ação ultrarrápida). Desde então, meu tratamento com insulinas tem sido esse. Claro que ainda tenho hipoglicemias, pois é impossível diabético que faz uso de insulinas não ter hipoglicemias. Porém, os eventos são bem diferentes. Não são hipoglicemias que ocorrem de maneira repentina, pegando a gente de surpresa, independentemente do lugar que estivermos. E também não são quedas bruscas e rápidas como eram.”

“Qdo usava regular tive várias internações por conta de diabetes descompensada inclusive uma cetoacidose seguida de coma, com o uso da ultra-rápida isso nunca aconteceu.”



“Valor de hemoglobina glicada caiu de 10 para 6.3% em 4 meses. regressão de problemas renais como microalbuminúria, regressão de retinopatia de grau moderado para grau leve, devido ao melhor controle do Diabetes tipo 1.”

“Sou diabética tipo 1 há 26 anos. No início usava a Insulina regular. A demora no início do pico e a ação residual que possui este tipo de insulina fazia com que eu tivesse grandes variações glicêmicas. Com a Lispro passei a ter menor controle que minha A1C baixou de 13% para 8,5% em apenas três meses. Não posso nem pensar em voltar para regular pois seria uma perda de saúde e de qualidade de vida absurdas.”

“Sou diabética tipo 1 há oito anos. No início do tratamento, utilizei as insulinas NPH e R, por 4 anos, mas tinha minha glicemia super descontrolada. Foi quando recebi orientação da minha endocrino para tentar solicitar para a secretaria de saúde de pernambuco as insulinas humalog e lantus. O estado me negou por duas vezes os medicamentos e tive que recorrer à justiça para ter os remédios de que preciso. Tive uma melhora incrível no controle da glicemia e acredito que muitos outros brasileiros também terão utilizando insulinas de melhor qualidade.”

“Meu marido é diabético do tipo 1 há 26 anos, e faz uso constante das insulinas análogas rápidas. Há alguns anos ele usava a insulina humana de ação rápida e não víamos o efeito desejável, pois demorava muito tempo para a glicose ficar num nível desejável. Com isso, a irregularidade do nível de glicose era constante, ora era muito alta, ora era muito baixa. Isso ocasionava sérios problemas, principalmente após as refeições e na hora de dormir. Este último era o pior de todos, pois como o efeito era demorado, sempre acordava no meio da noite passando mal, com hipoglicemia. Com a mudança para a insulina análoga rápida tudo mudou. Seu organismo reagiu muito bem ao produto e, dificilmente tem picos de glicemia altos ou baixos. O problema é que o custo para nós fica muito alto, e a solução foi entrar na justiça para adquirir o medicamento pela prefeitura. Conheço outras pessoas que fazem uso das análogas e não têm problemas com as mesmas. A distribuição pelo SUS só trará benefícios para os diabéticos do tipo 1. Por isso defendo essa causa.”

“Tenho diabetes tipo 1, desde meus 18 anos. No início do tratamento, utilizava a Insulina Regular. Como estava com uma hemoglobina de 12%, no início ela começou a fazer efeito e consegui diminuir a hemoglobina glicada para 10%, mas depois de três meses, comecei a ter hipoglicemias constantes, com sensação de que ia morrer. Como havia sido proibida de ingerir açúcar, somente nos episódios de hipoglicemia, tinha hipoglicemias logo após as refeições. Os sintomas eram sudorese, batimentos cardíaco acelerado, mãos e pés gelados, palidez, falta de coordenação motora e dificuldade de falar. Meus pais precisaram me ajudar várias vezes para que eu pudesse sair deste estado. Tinha a sensação de que se fechasse os olhos iria morrer. Minha família só deixava de ficar ao meu lado, quando precisava ir à faculdade. Passados nove meses, comecei a dirigir e tive esta sensação de hipoglicemia, quando estava dirigindo para meu estágio. Eu lembro de um dia com hipoglicemia, que não consegui parar o carro na Avenida 23 de maio e comia tudo que havia na minha bolsa, balas, sachês com mel... comecei a enxergar pontos em amarelo. Só sei que consegui chegar ao trabalho toda suada, e medi a glicemia e ainda estava com 59 mg/dl. A secretária precisou me ajudar e bateu um leite com bastante achocolatado para que eu pudesse melhorar. Lembro que neste dia só não convulsionei e não bati o carro devido ao meu anjo da guarda. No mesmo ano, viajei com meus pais para a praia. Eu lembro como se fosse hoje, não consegui acordar. Minha mãe estranhou que eram 9h da manhã de um sábado de sol, e não tinha levantado. Minha mãe me chamou várias vezes e lembro que não conseguia responder. Ela entrou em desespero e eu não consegui responder apesar de estar com olhos abertos. Lembro que minha mãe tentava furar meu dedo e o sangue não saía para fazer a automonitorização. Minha boca estava totalmente cerrada. Ela fez um suco de laranja que deve ter sido absorvido pela minha gengiva. E de repente comecei a voltar e falava coisas sem nexo. Quando eu despertei daquela catarse, eu lembro que eu e ela choramos muito, pois percebi o que tinha acontecido e que quase eu havia falecido. Nos abraçamos e sentimos que não poderíamos ter um episódio destes mais na minha vida. Voltei à médica em seguida, ela trocou o medicamento para a Humalog. Nunca mais tive um episódio destes na minha vida.”

“As insulinas análogas são muito mais eficazes do que as “tradicionais” NPH e Regular, além de agir mais rápido, o controle da glicemia é melhor, diminui os riscos de hipoglicemias e a melhora significativa da hemoglobina glicada que de uma taxa de 9,8 que não reduzia durante o uso das “tradicionais” para 7,7 com uso da lispro em apenas 3 meses.”



“Sou diabético tipo 1 há 23 anos. No começo usava as insulinas regular e NPH e minha hemoglobina glicada era >7. Há uns 16 anos venho utilizando as insulinas lispro e glargina. E desde então minha glicada sempre ficou menor que 6,5. Com a lispro posso fazer correções de glicemia e fazer a contagem de carboidratos, fazendo o controle melhorar muito e com isso não tenho nenhuma complicação mesmo com tantos anos de diabetes.”

“Meu marido é portador de Diabetes Mellitus Tipo 1, ele já fez uso das insulinas NPH e Regular por alguns anos e não só ele como eu sofriamos muito com as crises de hipoglicemias noturnas e graves que ele apresentava, tentamos diversos tratamentos com nutricionistas, ele tem uma alimentação saudável e regrada, também sempre praticou atividades física desde antes do diagnóstico do Diabetes continuando até hoje (o diagnóstico foi aos 25 anos de idade e hoje ele tem 40 anos). Foram muitos anos de sofrimento, muitas noites sem dormir já que sempre ele apresentava queda significativa da glicemia chegando até a ficar inconsciente/desacordado, até que fomos apresentados as insulinas análogas Glargina LANTUS e Lispro HUMALOG. Ele iniciou o tratamento com essas insulinas e teve que ir adaptando as dosagens conforme necessário até que, finalmente há uns 2 anos que ele esta usando e conseguimos ter uma vida normal, sem medo, pois deixou de apresentar hipoglicemias graves, regularizou os valores da hemoglobina Glicada, enfim... discordo da posição do CONITEC, pois as insulinas análogas proporcionam uma melhor qualidade de vida ao paciente portador do Diabetes Mellitus Tipo 1 e deve sim ser disponibilizada no SUS.”

“Antes de eu começar a usar a insulina ultra rápida minha hemoglobina glicada tava em 11% e agora 4 meses usando esse tipo de insulina já baixou para 7%. Tenho um controle muito melhor com essa insulina e nunca me deu hipoglicemia.”

“O único efeito negativo que eu consegui perceber na lispro foi o fato de ela não estar disponível gratuitamente pelo SUS. Fui obrigada a interromper o meu tratamento com ela quando não tive mais condições financeiras mensais de comprá-la. Voltei a usar a insulina regular oferecida gratuitamente pelo SUS e meu controle voltou a ficar instável.”

“Quando passei a utilizar insulina de ação rápida (há alguns anos atrás) tive muito menos hipoglicemia, principalmente porque eu dirijo todos os dias durante 1h para o trabalho. Isso trouxe uma segurança muito importante. Consegui perder peso, pois tenho menos hipoglicemia (e ingiro menos calorias para tratar as hipoglicemias). Meu rendimento nos estudos e no trabalho foi muito melhor, pois não tenho que ficar preocupada tanto com o pós-prandial (glicemia de até 2h após o almoço), pois vi na prática o quanto essa insulina me fez com que ela não aumentasse tanto nesse horário. Além disso, por terem efeito mais rápido, não preciso mais ficar esperando 30 minutos para começar a comer e posso aplicar minutos antes de comer ou ainda logo após comer (quando já sei a quantidade do que quis comer, isso é bem importante, pois quando aplicamos muito tempo antes pode ser que a gente não goste da comida, que não se sinta bem e acabe comendo menos, e isso é péssimo quando você já tomou a insulina da refeição).”



15. APÊNDICES

15.1. Apêndice 1 - Perguntas estruturadas em formato PICO para avaliação suplementar pela Secretaria-Executiva da CONITEC

TABELA 4 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: LISPRO EM ADULTOS.

População	ADULTOS com DM1
Intervenção (tecnologia)	Insulina LISPRO como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Comparação	insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Desfechos (Outcomes)	hipoglicemia grave, hemoglobina glicada e desfechos micro e macrovasculares a longo prazo
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) paralelos e não paralelos (cross-over), estudos de coorte

TABELA 5 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: LISPRO EM CRIANÇAS.

População	CRIANÇAS com DM1
Intervenção (tecnologia)	Insulina LISPRO como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Comparação	insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Desfechos (Outcomes)	hipoglicemia grave, hemoglobina glicada e desfechos micro e macrovasculares a longo prazo
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) paralelos e não paralelos (cross-over), estudos de coorte

TABELA 6 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: ASPARTE EM ADULTOS.

População	ADULTOS com DM1
Intervenção (tecnologia)	Insulina ASPARTE como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Comparação	insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Desfechos (Outcomes)	hipoglicemia grave, hemoglobina glicada e desfechos micro e macrovasculares a longo prazo
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) paralelos e não paralelos (cross-over), estudos de coorte

TABELA 7 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: ASPARTE EM CRIANÇAS.

População	CRIANÇAS com DM1
Intervenção (tecnologia)	Insulina ASPARTE como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal



Comparação	insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Desfechos (Outcomes)	hipoglicemia grave, hemoglobina glicada e desfechos micro e macrovasculares a longo prazo
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) paralelos e não paralelos (cross-over), estudos de coorte

TABELA 8 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: GLULISINA EM ADULTOS.

População	ADULTOS com DM1
Intervenção (tecnologia)	Insulina GLULISINA como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Comparação	insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Desfechos (Outcomes)	hipoglicemia grave, hemoglobina glicada e desfechos micro e macrovasculares a longo prazo
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) paralelos e não paralelos (cross-over), estudos de coorte

TABELA 9 - PERGUNTA ESTRUTURADA CONSTRUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC: GLULISINA EM CRIANÇAS.

População	CRIANÇAS com DM1
Intervenção (tecnologia)	Insulina GLULISINA como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Comparação	insulina humana regular como insulina de ação rápida e insulina NPH como insulina basal
Desfechos (Outcomes)	hipoglicemia grave, hemoglobina glicada e desfechos micro e macrovasculares a longo prazo
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) paralelos e não paralelos (cross-over), estudos de coorte

15.2. Apêndice 2 – Estratégias de busca para estudos observacionais conduzidas pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	DATA	REFERÊNCIAS RECUPERADAS	REFERÊNCIAS INCLUÍDAS
MEDLINE via Pubmed	ESTUDOS OBSERVACIONAIS ("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] AND "Insulin, Short-Acting"[Mesh]) AND (((observational study[pt] OR "observational studies as topic"[MeSH Terms] OR "case-control studies"[MeSH Terms] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "cross-over studies"[MeSH Terms] OR "epidemiologic studies"[MeSH Terms:noexp] OR "cross-sectional studies"[MeSH Terms] OR "evaluation studies as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR case control[tw] OR case controlled[tw] OR case controls[tw] OR cohort[tw] OR cohorts[tw] OR follow-up[tw] OR followup[tw] OR longitudinal[tw] OR "matched-pair analysis"[MeSH Terms] OR observational studies[tw] OR observational study[tw] OR multicenter study[pt]) AND ((comparative study[pt] OR compare[tw] OR compares[tw] OR compared[tw] OR compared[tw] OR comparing[tw] OR comparison[tw] OR comparative[tw] OR effective[tw] OR effectiveness[tw] OR versus[ti] OR vs[ti]) AND ("activities of daily living"[MeSH Terms] OR benefit[tw] OR benefits[tw] OR "budgets"[MeSH Terms] OR "chronic disease"[MeSH Terms] OR "clinical trials data monitoring committees"[MeSH Terms] OR cognitive function[tw] OR "economics"[Subheading] OR "death"[MeSH Terms] OR "diffusion of innovation"[MeSH Terms] OR discharge[tw] OR "economics, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR "evidence-based practice"[MeSH Terms] OR functional status[tw] OR "guideline adherence"[MeSH Terms] OR harm[tw] OR harms[tw] OR "health services research"[MeSH Terms] OR "health status"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR interventions[tw] OR "life expectancy"[MeSH Terms] OR "longevity"[MeSH Terms] OR "models, statistical"[MeSH Terms] OR "models, theoretical"[MeSH Terms:noexp] OR "morbidity"[MeSH Terms] OR "mortality"[MeSH Terms] OR noninferior[tw] OR noninferiority[tw] OR "outcome and process assessment (health care)"[MeSH Terms] OR outcome[tw] OR outcomes[tw] OR "patient compliance"[MeSH Terms] OR "postoperative care"[MeSH Terms] OR "postoperative complications"[MeSH Terms] OR "product surveillance, postmarketing"[MeSH Terms] OR propensity score[tw] OR "quality-adjusted life years"[MeSH Terms] OR "quality of life"[MeSH Terms] OR "recovery of function"[MeSH Terms] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR relapse[tw] OR remission[tw] OR ("second-look surgery"[MeSH Terms] OR "reoperation"[MeSH Terms]) OR risk[tw] OR "risk management"[MeSH Terms] OR "survival analysis"[MeSH Terms] OR "survival rate"[MeSH Terms] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms])) OR (((administrative data[tw] OR administrative database[tw] OR administrative databases[tw] OR chart review[tw] OR data registry[tw] OR data registries[tw] OR "databases, factual"[MeSH Terms] OR hospital claims[tw] OR "insurance claim review"[MeSH Terms] OR "medical record linkage"[MeSH Terms] OR medical record review[tw] OR "medical records systems, computerized"[MeSH Terms] OR national database[tw] OR observational analysis[tw] OR patient-reported outcomes measurement information system[tw] OR promis[tw] OR patient registry[tw] OR patient registries[tw] OR practice based research network[tw] OR practice based research	25/07/2016	25	0

	networks[tw] OR pbrn[tw] OR pbrns[tw] OR "registries"[MeSH Terms] OR (National hospital discharge survey[tw] AND "statistics and numerical data"[Subheading]) OR (OSCAR[All Fields] AND nursing homes[tw]) OR "hospitalization/statistics and numerical data"[MAJR] OR ("hospitalization/trends"[MAJR] AND "statistics and numerical data"[Subheading])) AND (comparative study[pt] OR ("activities of daily living"[MeSH Terms] OR benefit[tw] OR benefits[tw] OR "budgets"[MeSH Terms] OR "chronic disease"[MeSH Terms] OR "clinical trials data monitoring committees"[MeSH Terms] OR cognitive function[tw] OR "economics"[Subheading] OR "death"[MeSH Terms] OR "diffusion of innovation"[MeSH Terms] OR discharge[tw] OR "economics, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR "evidence-based practice"[MeSH Terms] OR functional status[tw] OR "guideline adherence"[MeSH Terms] OR harm[tw] OR harms[tw] OR "health services research"[MeSH Terms] OR "health status"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR interventions[tw] OR "life expectancy"[MeSH Terms] OR "longevity"[MeSH Terms] OR "models, statistical"[MeSH Terms] OR "models, theoretical"[MeSH Terms:noexp] OR "morbidity"[MeSH Terms] OR "mortality"[MeSH Terms] OR noninferior[tw] OR noninferiority[tw] OR "outcome and process assessment (health care)"[MeSH Terms] OR outcome[tw] OR outcomes[tw] OR "patient compliance"[MeSH Terms] OR "postoperative care"[MeSH Terms] OR "postoperative complications"[MeSH Terms] OR "product surveillance, postmarketing"[MeSH Terms] OR propensity score[tw] OR "quality-adjusted life years"[MeSH Terms] OR "quality of life"[MeSH Terms] OR "recovery of function"[MeSH Terms] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR relapse[tw] OR remission[tw] OR ("second-look surgery"[MeSH Terms] OR "reoperation"[MeSH Terms]) OR risk[tw] OR "risk management"[MeSH Terms] OR "survival analysis"[MeSH Terms] OR "survival rate"[MeSH Terms] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms])) OR ("registries/ethics"[Mesh Terms] OR "registries/standards"[Mesh Terms] OR "registries/statistics and numerical data"[Mesh Terms] OR ("registries"[MeSH Terms] AND ("medicare"[MeSH Terms] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms])) NOT randomized controlled trial[pt] NOT systematic[sb])			
	INEQUIDADES EM SAÚDE ("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] AND "Insulin, Short-Acting"[Mesh]) AND (("delivery of health care"[MeSH Terms:noexp] OR "health behavior"[MeSH Terms] OR "health knowledge, attitudes, practice"[MeSH Terms] OR "health services accessibility"[MeSH Terms] OR "health services, indigenous"[MeSH Terms] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR mass screening[TIAB] OR mass screenings[TIAB] OR health inequality[TIAB] OR health inequalities[TIAB] OR health inequities[TIAB] OR health inequity[TIAB] OR "health services needs and demand"[MeSH Terms] OR "patient acceptance of health care"[MeSH Terms] OR "patient selection"[MeSH Terms] OR "quality of health care"[MeSH Major Topic:noexp] OR "quality of life"[MeSH Terms] OR quality of life[TIAB] OR social disparities[TIAB] OR social disparity[TIAB] OR social inequities[TIAB] OR social inequity[TIAB] OR "socioeconomic factors"[MeSH Major Topic] OR socioeconomic factor[TIAB] OR socioeconomic factors[TIAB]) AND (African American[TIAB] OR African Americans[TIAB] OR African ancestry[TIAB] OR "african continental ancestry group"[MeSH Terms] OR AIAN[TIAB] OR "american native continental ancestry group"[MeSH Terms] OR "asian continental ancestry group"[MeSH Terms] OR Asian[TIAB] OR Asians[TIAB] OR black[TIAB] OR blacks[TIAB] OR Caucasian[TIAB] OR Caucasians[TIAB] OR diverse population[TIAB] OR diverse populations[TIAB] OR environmental justice[TIAB] OR ethnic group[TIAB] OR "ethnic groups"[MeSH Terms] OR ethnic groups[TIAB] OR	25/07/2016	2	0

	ethnic population[TIAB] OR ethnic populations[TIAB] OR ghetto[TIAB] OR ghettos[TIAB] OR Hispanic[TIAB] OR Hispanics[TIAB] OR Indian[TIAB] OR Indians[TIAB] OR Latino[TIAB] OR Latinos[TIAB] OR Latina[TIAB] OR Latinas[TIAB] OR "medically underserved area"[MeSH Terms] OR minority group[TIAB] OR "minority groups"[MeSH Terms] OR minority groups[TIAB] OR minority population[TIAB] OR minority populations[TIAB] OR Native American[TIAB] OR Native Americans[TIAB] OR "oceanic ancestry group"[MeSH Terms] OR pacific islander[TIAB] OR pacific islanders[TIAB] OR people of color[TIAB] OR "poverty areas"[MeSH Terms] OR poverty area[TIAB] OR poverty areas[TIAB] OR "rural health"[MeSH Terms] OR rural health[TIAB] OR "rural health services"[MeSH Terms] OR "rural population"[MeSH Terms] OR rural population[TIAB] OR rural populations[TIAB] OR slum[TIAB] OR slums[TIAB] OR "urban health"[MeSH Terms] OR "urban health services"[MeSH Terms] OR "urban population"[MeSH Terms] OR urban population[TIAB] OR urban populations[TIAB] OR "vulnerable populations"[MeSH Terms] OR vulnerable population[TIAB] OR vulnerable populations[TIAB] OR white[TIAB] OR whites[TIAB]) OR (ethnic disparities[TIAB] OR ethnic disparity[TIAB] OR health care disparities[TIAB] OR health care disparity[TIAB] OR health disparities[TIAB] OR health disparity[TIAB] OR "health status disparities"[MeSH Terms] OR "healthcare disparities"[MeSH Terms] OR healthcare disparities[TIAB] OR healthcare disparity[TIAB] OR "minority health"[MeSH Terms] OR minority health[TIAB] OR racial disparities[TIAB] OR racial disparity[TIAB] OR racial equality[TIAB] OR racial equity[TIAB] OR racial inequities[TIAB] OR racial inequity[TIAB]))			
	ESTUDOS DE EFETIVIDADE, PRAGMÁTICOS OU DE VIDA REAL ("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] AND "Insulin, Short-Acting"[Mesh]) AND (pragmatic trial[tw] OR pragmatic trials[tw] OR practical clinical trial[tw] OR "comparative effectiveness"[All Fields] OR (promising[tw] AND unproven[tw]) OR "resource allocation"[MeSH Major Topic] OR "therapies, investigational"[MeSH Major Topic] OR "united states agency for healthcare research and quality"[MeSH Terms] OR "centers for medicare and medicaid services (u.s.)"[MeSH Major Topic])	25/07/2016	0	0
THE COCHRANE LIBRARY	#1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Insulin, Short-Acting] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Insulin Aspart] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Insulin Lispro] explode all trees #5 "glulisine" #6 #2 or #3 or #4 or #5 #6 #6 and #1	25/07/2016	11 ⁱⁱ	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(diabetes mellitus type 1) AND (short acting insulin)	25/07/2016	5	0
LILACS via BVS	tw:((tw:(diabetes mellitus)) AND "type 1" AND ((tw:(aspart)) OR (tw:(lispro)) OR (tw:(glulisine)))) AND (instance:"regional")	25/07/2016	12	0

ⁱⁱ Foram considerados revisões sistemáticas, estudos de ATS e avaliações econômicas.

15.3. Apêndice 3 – Extração dos dados dos estudos incluídos na avaliação suplementar conduzida pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

QUADRO 16 - EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM INSULINA LISPRO EM COMPARAÇÃO COM INSULINA REGULAR EM ADULTOS.

Estudo	Local	Desenho	População	Intervenção	Comparação	Insulina basal	Seguimento	Desfechos e resultados		Financiamento
								Hipoglicemia grave ³ (nº eventos relatados)	Hemoglobina glicada (HbA1C) (média ± DP %)	
Ciofetta 1999	Itália	Randomizado ⁴ , aberto	Adultos n = 16	Lispro (0 a 5 min antes das refeições) n = 8	Regular (10 a 40 min antes das refeições) n = 8	NPH (à noite)	3 meses	Não ocorreu ao longo do estudo.	<u>Antes:</u> Regular 6,79 ± 0,17 Lispro 6,89 ± 0,16 <u>Depois:</u> Regular 6,84 ± 0,2 Lispro 6,96 ± 0,2	B.B. and Sons.
Ferguson 2001	Escócia	Randomizado ⁴ , crossover, aberto	Adultos n = 22	Lispro (imediatamente antes das refeições)	Regular (30 min antes das refeições)	NPH (à noite)	6 meses	Regular: 84 Lispro: 55 Total: 139	<u>Antes:</u> Regular 9,3 ± 1,0 Lispro 9,1 ± 0,83 <u>Depois:</u> Regular 9,4 ± 1,1 Lispro 9,1 ± 0,9	Eli Lilly ⁵
Gale 2000	Reino Unido	Randomizado ⁴ , crossover, duplo cego	Adultos n = 93	Lispro (imediatamente antes das refeições)	Regular (30 min antes das refeições)	NPH (à noite)	3 meses	Regular: 10 Lispro: 3 Total: 13	<u>Depois:</u> Regular 7,4 ± 1,1 Lispro 7,5 ± 1,1	Eli Lilly ^{Erro!} ndicador não definido.
Heller 1999	Reino Unido	Randomizado ⁴ , aberto	Adultos n = 135	Lispro (imediatamente antes das refeições) n = 68	Regular (30 min antes das refeições) n = 67	NPH (à noite)	4 meses	Regular: 12 Lispro: 8 Total: 20	<u>Antes:</u> Regular 6,4 ± 0,9 Lispro 6,2 ± 1,1 <u>Depois:</u> Regular 6,2 ± 0,8 Lispro 6,0 ± 0,9	Eli Lilly ^{Erro!} ndicador não definido.
Holleman 1997	Reino Unido, Bélgica e Holanda	Randomizado ⁴ , crossover, aberto	Adultos n = 199	Lispro (imediatamente antes das refeições)	Regular (30 min antes das refeições)	NPH (à noite)	3 meses	Regular: 58 Lispro: 36 Total: 94	<u>Antes:</u> 7,3 ± 1,1 <u>Depois:</u> Regular 7,5 ± 1,2 Lispro 7,6 ± 1,3	Eli Lilly ^{Erro!} ndicador não definido.

³ Hipoglicemia grave definida como a necessidade de assistência de outra pessoa ou necessidade de aplicação de glucagon.

⁴ Não foi relatada a forma como a sequência de randomização foi gerada e como seu sigilo foi mantido.

⁵ Fabricante da insulina lispro.

QUADRO 17 - EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM INSULINA LISPRO EM COMPARAÇÃO COM INSULINA REGULAR EM CRIANÇAS.

Estudo	Local	Desenho	População	Intervenção	Comparação	Insulina basal	Seguimento	Desfechos e resultados		Financiamento
								Hipoglicemia grave ⁶ (nº eventos relatados)	Hemoglobina glicada (HbA1C) (média ± DP %)	
Fairchild 2000	Austrália	Randomizado ⁷ , crossover, aberto	Crianças (5 a 10 anos) n = 43	Lispro (imediatamente antes das refeições)	Regular (30 min antes das refeições)	NPH (à noite)	3 meses	Regular: 2 Lispro: 1 Total: 3 ⁸	<u>Antes:</u> 8,21 ± 0,73 <u>Depois:</u> Regular 8,14 ± 0,77 Lispro 8,33 ± 0,89	Não reportado
Ford-Adams 2003	Reino Unido	Randomizado ⁷ , crossover, aberto	Crianças (7 a 11 anos) n = 23	Lispro (imediatamente antes das refeições)	Regular (20 a 30 min antes das refeições)	NPH (pela manhã e à noite)	4 meses	Regular: 1 Lispro: 2 Total: 3	<u>Antes:</u> 8,4 ± 0,24 <u>Depois:</u> Regular 8,8 ± 0,3 Lispro 8,5 ± 0,2	Eli Lilly ⁹
Holcombe 2002	53 locais em 15 países	Randomizado ⁷ , crossover, aberto	Adolescentes (9 a 18 anos) n = 463	Lispro (imediatamente antes das refeições)	Regular (30 a 45 min antes das refeições)	NPH (sem especificação de horário)	4 meses	Regular: 5 Lispro: 6 Total: 11	<u>Antes:</u> Regular 8,8 ± 1,5 Lispro 8,41 ± 1,4 <u>Depois:</u> Regular 8,7 ± 1,65 Lispro 8,69 ± 1,52	Eli Lilly ⁹
Tupola 2001	Finlândia	Randomizado ⁷ , crossover, aberto	Crianças (4 a 10 anos) n = 24	Lispro (durante as refeições ou até 30min após)	Regular (20 a 30 min antes das refeições)	NPH (2x/dia, sem especificação de horário)	3 meses	Regular: 2 Lispro: 2 Total: 4	<u>Antes:</u> 8,1 ± 0,9 <u>Depois</u> (diferença em relação ao baseline): Regular -0,4 ± 0,7 Lispro 0,2 ± 0,8	Eli Lilly ⁹

⁶ Hipoglicemia grave definida como a necessidade de assistência de outra pessoa ou necessidade de aplicação de glucagon.

⁷ Não foi relatada a forma como a sequencia de randomização foi gerada e como seu sigilo foi mantido.

⁸ Estimativa de número de episódios de hipoglicemia grave calculada a partir da média por pessoa por 3 meses apresentada no estudo.

⁹ Fabricante da insulina lispro.

QUADRO 18 - EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM INSULINA ASPARTE EM COMPARAÇÃO COM INSULINA REGULAR EM ADULTOS EM ESTUDOS PARALELOS.

Estudo	Local	Desenho	População	Intervenção	Comparação	Insulina basal	Seguimento	Desfechos e resultados		Financiamento
								Hipoglicemia grave ¹⁰ (nº eventos relatados)	Hemoglobina glicada (HbA1C) (média ± DP %)	
DeVries 2003	43 centros em 7 países	Randomizado ¹¹ , aberto, paralelo	Adultos n = 368	Aspartate (imediatamente antes das refeições) n = 187	Regular (30 min antes das refeições) n = 181	NPH (à noite)	3 meses	Não relatado.	Antes: Regular 8,4 ± 0,77 Aspartate 8,36 ± 0,76 Depois: Regular 8,12 ± 0,07 Aspartate 7,98 ± 0,07	Novo Nordisk ¹²
Home 2000	Áustria, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Noruega, Suíça, Suécia e Reino Unido	Randomizado ¹³ , aberto, paralelo	Adultos n = 1047	Aspartate (imediatamente antes das refeições) n = 707	Regular (30 min antes das refeições) n = 358	NPH (1 ou 2 vezes ao dia, sem especificação de horário)	6 meses	Regular: 152 Aspartate: 314 (n diferente entre os grupos)	Antes: Regular 7.98 ± 1.17 Aspartate 7.96 ± 1.16 Depois ¹⁴ : Regular 8,0 ± 0,76 Aspartate 7,88 ± 0,8	Novo Nordisk ¹²
Raskin 2000	56 centros EUA e Canadá	Randomizado ¹³ , aberto, paralelo	Adultos n = 882	Aspartate (imediatamente antes das refeições) n = 596	Regular (30 min antes das refeições) n = 286	NPH (1 ou 2 vezes ao dia, sem especificação de horário)	6 meses	Nº de eventos não relatado.	Antes: Regular 7.95 ± 1.25 Aspartate 7.90 ± 1.13 Depois ¹⁵ : Regular 7.93 ± 0.05 Aspartate 7.78 ± 0.03	Novo Nordisk ¹²
Tamás 2001	48 centros Bélgica, Croácia, República Tcheca, França, Hungria, Israel, Macedônia, Polônia, Rússia, Eslovênia e Espanha	Randomizado ¹³ , aberto, paralelo	Adultos n = 423	Aspartate (0 a 5 min antes das refeições) n = 211	Regular (30 min antes das refeições) n = 212	NPH (1, 2 ou 3 vezes ao dia, sem especificação de horário)	3 meses	Regular: 31 Aspartate: 32	Antes: Regular 8.29 ± 0.05 Aspartate 8.36 ± 0.05 Depois ¹⁶ : Regular 8.18 ± 0.05 Aspartate 8.02 ± 0.05	Novo Nordisk ¹²

¹⁰ Hipoglicemia grave definida como a necessidade de assistência de outra pessoa ou necessidade de aplicação de glucagon.

¹¹ Central telefônica

¹² Fabricante da insulina aspartate.

¹³ Não foi relatada a forma como a sequência de randomização foi gerada e como seu sigilo foi mantido.

¹⁴ Valores de HbA1c após a intervenção diferem entre a tabela e o texto do artigo.

¹⁵ Valores ajustados pelo baseline.

¹⁶ Ajustado pela HbA1c basal, país e centro.

QUADRO 19 - EXTRAÇÃO DOS DADOS DO ESTUDO QUE AVALIOU INSULINA ASPARTE EM COMPARAÇÃO COM INSULINA REGULAR EM CRIANÇAS.

Estudo	Local	Desenho	População	Intervenção	Comparação	Insulina basal	Seguimento	Desfechos e resultados		Financiamento
								Hipoglicemia grave ¹⁷ (nº eventos relatados)	Hemoglobina glicada (HbA1C) (média ± DP %)	
Danne 2007	Alemanha	Randomizado ¹⁸ , crossover, aberto	Crianças (5,0 ± 1,3 anos) n = 26	Aspartate (antes ou após as refeições)	Regular (30 min antes das refeições)	NPH (sem horário previamente definido)	3 meses	Regular: 3 Aspartate: 2	Antes: 7.8 ± 1.1 Depois: não especificado	Novo Nordisk ¹⁹

QUADRO 20 - EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM INSULINA ASPARTE EM COMPARAÇÃO COM INSULINA REGULAR EM ADULTOS EM ESTUDOS CROSSOVER.

Estudo	Local	Desenho	População	Intervenção	Comparação	Insulina basal	Seguimento	Desfechos e resultados		Financiamento
								Hipoglicemia grave ²⁰ (nº eventos relatados)	Hemoglobina glicada (HbA1C) (média ± DP %)	
Brock Jacobsen 2011	Dinamarca	Randomizado ¹⁸ , crossover, duplo-cego	Adultos n = 16	Aspartate (imediatamente antes das refeições)	Regular (imediatamente antes das refeições)	NPH (pela manhã e à noite)	2 meses	Não relatado.	Antes: 7.8 ± 1.1 Depois: 7,0 ± 0,2	Novo Nordisk ¹⁹
Heller 2004	Reino Unido, Dinamarca, Noruega, Austrália e Holanda	Randomizado ¹⁸ , crossover, duplo-cego	Adultos n = 155	Aspartate (0 a 5 min antes das refeições)	Regular (0 a 5 min antes das refeições)	NPH (à noite)	4 meses	Regular: 51 Aspartate: 38	Antes: 7,7 ± 0,8 Depois: Regular 7,7 ± 0,9 Aspartate 7,7 ± 0,8	Novo Nordisk ¹⁹
Home 1998	Reino Unido	Randomizado ^{Err} ! Indicador não definido., crossover, duplo-cego	Adultos (homens) n = 104	Aspartate (imediatamente antes das refeições)	Regular (imediatamente antes das refeições)	NPH (à noite)	1 mês	Regular: 44 Aspartate: 20	Antes: 7.1 ± 1.0 (tempo de seguimento insuficiente para mensuração de HbA1c)	Novo Nordisk ^{Err} ndicador não definido.

¹⁷ Hipoglicemia grave definida como a necessidade de assistência de outra pessoa ou necessidade de aplicação de glucagon.

¹⁸ Não foi relatada a forma como a sequencia de randomização foi gerada e como seu sigilo foi mantido.

¹⁹ Fabricante da insulina aspartate.

²⁰ Hipoglicemia grave definida como a necessidade de assistência de outra pessoa ou necessidade de aplicação de glucagon.



15.4. Apêndice 4 – Meta-análises dos valores médios de hemoglobina glicada no baseline dos estudos incluídos

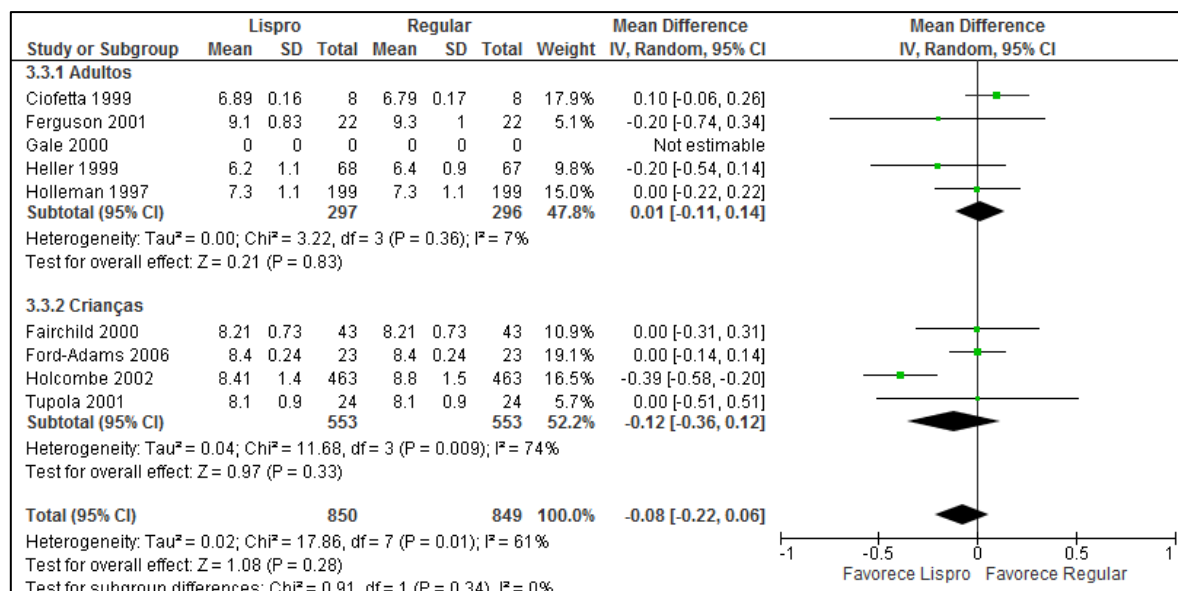


FIGURA 31 - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA LISPRO VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: HEMOGLOBINA GLICADA NO BASELINE.

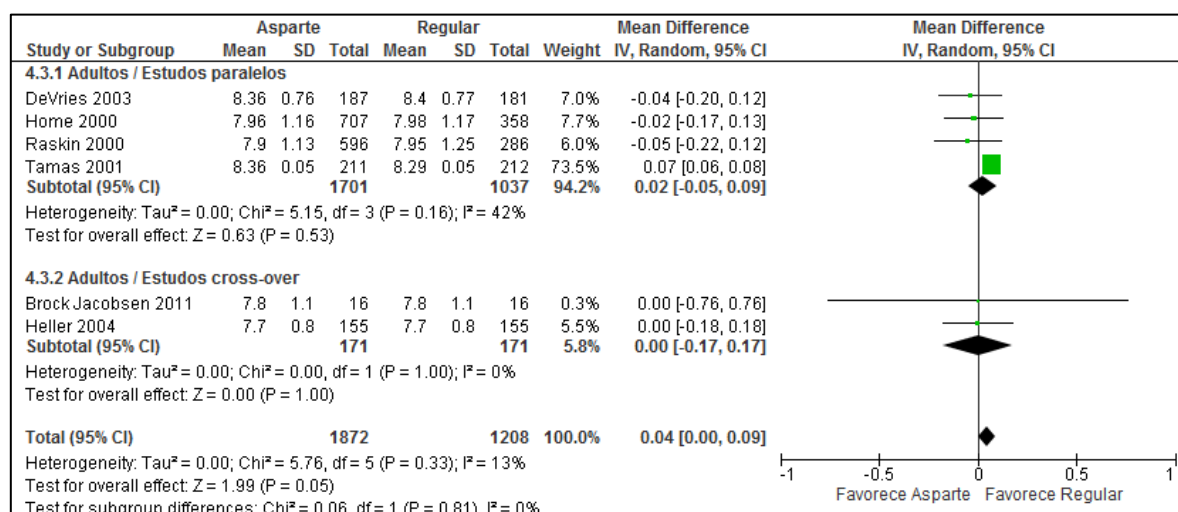


FIGURA 32 - - FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO ENTRE INSULINA ASPARTE VERSUS INSULINA HUMANA REGULAR, DESFECHO: HEMOGLOBINA GLICADA NO BASELINE.

15.5. Apêndice 5 – Perfis de Evidência com apresentação sumária dos resultados e avaliação da qualidade da evidência pelo método GRADE.

Pergunta: Insulina LISPRO comparado a insulina humana regular para ADULTOS com DM1

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	insulina LISPRO	insulina humana regular	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipoglicemia grave (seguimento: variação 3 meses a 6 meses; avaliado com: nº de episódios relatados)												
4	ensaios clínicos randomizados	muito grave 1,2,3,4,5	não grave	não grave	não grave	nenhum	102/266 (38.3%)	164/266 (61.7%)	RR 0.63 (0.52 a 0.75)	228 menos por 1.000 (de 154 menos a 296 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Hemoglobina glicada (seguimento: variação 3 meses a 6 meses; avaliado com: %)												
5	ensaios clínicos randomizados	muito grave 1,3,4,5	não grave	não grave	não grave	nenhum	390	389	-	MD 0.03 mais (0.01 menos a 0.17 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença de médias

1. Ausência de mascaramento
2. Desfecho relatado pelo paciente
3. Randomização incerta
4. Sigilo de alocação incerto
5. Presença de estudos não-paralelos (cross-over)

Pergunta: Insulina LISPRO comparado a insulina humana regular para CRIANÇAS com DM1

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	insulina LISPRO	insulina humana regular	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipoglicemia grave (seguimento: variação 3 meses a 4 meses; avaliado com: nº de episódios relatados)												
4	ensaios clínicos randomizados	muito grave _{1,2,3,4,5}	não grave	não grave	grave ^{6,7}	nenhum	11/24 (45.8%)	10/24 (41.7%)	RR 1.11 (0.59 para 2.07)	46 mais por 1.000 (de 171 menos a 446 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Hemoglobina glicada (seguimento: variação 3 meses a 4 meses; avaliado com: %)												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave _{1,2,4,5}	muito grave ⁸	não grave	não grave	nenhum	529	529	-	MD 0.07 menos (0.35 menos a 0.2 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença de médias

1. Ausência de mascaramento
2. Estudos não-paralelos (cross-over)
3. Desfecho relatado pelo paciente
4. Randomização incerta
5. Sigilo de alocação incerto
6. Extenso intervalo de confiança
7. Poucos eventos relatados
8. Heterogeneidade elevada ($I^2=79\%$)

Pergunta: Insulina ASPARTE comparado a insulina humana regular para ADULTOS com DM1

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	insulina ASPARTE	insulina humana regular	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipoglicemia grave em ESTUDOS PARALELOS (seguimento: variação 3 meses a 6 meses; avaliado com: nº de episódios relatados)												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave _{1,2,3,4}	não grave	não grave	não grave	nenhum	346/770 (44.9%)	183/421 (43.5%)	RR 1.04 (0.91 a 1.19)	17 mais por 1.000 (de 39 menos a 83 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Hipoglicemia grave em ESTUDOS NÃO-PARALELOS (seguimento: variação 1 mês a 4 meses; avaliado com: nº de episódios relatados)												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave _{1,2,3,4,5}	muito grave ⁶	não grave	não grave	nenhum	58/153 (37.9%)	95/153 (62.1%)	RR 0.59 (0.36 a 0.96)	255 menos por 1.000 (de 25 menos a 397 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Hemoglobina glicada (seguimento: variação 2 meses a 6 meses; avaliado com: %)												
6	ensaios clínicos randomizados	muito grave _{1,2,4,5}	não grave	não grave	não grave	nenhum	1872	1208	-	MD 0.15 menos (0.16 menos a 0.14 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **MD:** Diferença de médias

1. Ausência de mascaramento
2. Randomização incerta
3. Desfecho relatado pelo paciente
4. Sigilo da alocação incerto
5. Estudos não-paralelos (cross-over)
6. Heterogeneidade grave ($I^2=74\%$)

Pergunta: Insulina ASPARTE comparado a insulina humana regular para CRIANÇAS com DM1

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	insulina ASPARTE	insulina humana regular	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipoglicemia grave (seguimento: 3 meses; avaliado com: Nº de episódios relatados)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave _{1,2,3,4,5}	não grave	não grave	não grave	nenhum	2/26 (7.7%)	3/26 (11.5%)	não estimável		⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Hemoglobina glicada - não relatado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: Intervalo de confiança

1. Ausência de mascaramento
2. Estudo não-paralelos (cross-over)
3. Randomização incerta
4. Sigilo da alocação incerto
5. Desfecho relatado pelo paciente

Pergunta: Insulina GLULISINA comparado a insulina humana regular para ADULTOS com DM1

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	insulina GLULISINA	insulina humana regular	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipoglicemia grave - não relatado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hemoglobina glicada - não relatado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: Intervalo de confiança

Pergunta: Insulina GLULISINA comparado a insulina humana regular para CRIANÇAS com DM1

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	insulina GLULISINA	insulina humana regular	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipoglicemia grave - não relatado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hemoglobina glicada - não relatado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: Intervalo de confiança

