



Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos

OFÍCIO Nº 1169/2023/ASPAR/MS

Brasília, 07 de agosto de 2023.

A Sua Excelência o Senhor

Deputado Federal Luciano Bivar

Primeiro-Secretário da Câmara dos Deputados

Referência: Requerimento de Informação nº 1478/2023

Assunto: Informações sobre os baixos estoques de insulina e a eficácia do produto comprado de forma emergencial.

Senhor Primeiro-Secretário,

1. Cumprimentando-o cordialmente, em atenção ao Ofício nº 220/2023, proveniente da Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados, referente ao **Requerimento de Informação nº 1478/2023**, de autoria do Senhor Deputado Federal Capitão Alberto Neto (PL/AM), por meio do qual requisita a Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, informações sobre os baixos estoques de insulina e a eficácia do produto comprado de forma emergencial.
2. Encaminho acostados a este ofício as informações prestadas pelas áreas técnicas da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde por meio da NOTA TÉCNICA Nº 505/2023-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS (0034228501).
3. Desse modo, no âmbito do Ministério da Saúde, essas foram as informações exaradas pelo corpo técnico sobre o assunto.
4. Sem mais para o momento, este Ministério permanece à disposição para eventuais esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,



NÍSIA TRINDADE LIMA

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivo=2322894>

Ofício 1169 (0035289679)

SEI 23000.074724/2023-15 / pg. 1

2322894

Ministra de Estado da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Nísia Verônica Trindade Lima, Ministra de Estado da Saúde**, em 01/09/2023, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0035209875** e o código CRC **0947CB74**.

Referência: Processo nº 25000.074724/2023-15

SEI nº 0035209875

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivo=2322894>



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Gabinete
Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa

DESPACHO

SECTICS/COGAD/SECTICS/GAB/SECTICS/MS

Brasília, 26 de junho de 2023.

URGENTE

Referência Sei: 0034228501.

Proveniência: Câmara dos Deputados. Gabinete do Deputado Capitão Alberto Neto.

Assunto: Requerimento de Informação nº 1478/2023, que solicita informações sobre os baixos estoques de insulina e a eficácia do produto comprado de forma emergencial.

Ciente do teor da Nota Técnica nº 505/2023-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS (0034228501), elaborada no âmbito do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, que trata de manifestação acerca do Requerimento de Informação nº 1478/2023, que solicita informações sobre os baixos estoques de insulina e a eficácia do produto comprado de forma emergencial.

Restitua-se à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos (ASPAR), para análise e providências pertinentes.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – Substituto



Documento assinado eletronicamente por **Leandro Pinheiro Safatle, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde substituto(a)**, em 26/06/2023, às 21:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0034371326** e o código CRC **87645A01**.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivoTeor=2322894>

Despacho COGAD/SECTICS 0034371326

SEI 25000.074724/2023-15 / pg. 3

2322894



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivoTeor=2322894>



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

NOTA TÉCNICA Nº 505/2023-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS

1. ASSUNTO

1.1. Trata-se de Requerimento de informação 1478/2023 (0033881423), do Deputado Federal Capitão Alberto Neto, o qual solicita informações sobre os baixos estoques de insulina e a eficácia do produto comprado de forma emergencial, nos seguintes termos:

1. O Ministério da Saúde reconheceu publicamente que enfrenta problemas para abastecer os estoques de insulina da rede pública. Qual o real motivo para o desabastecimento?
2. Mesmo possuindo registro em países com agências regulatórias integrantes do ICH (International Council for Harmonisation), como é o caso fabricante chinesa Gan & Lee, especialistas afirmam que faltam informações a respeito da insulina recém comprada e que não foi possível atestar, no Brasil, a sua segurança e a eficácia. O Ministério realmente acredita que a saúde dos pacientes com diabetes não está sendo colocada em risco, já que não é possível verificar a qualidade da insulina estrangeira?
3. Na ocorrência de efeitos não esperados em relação à medicação, como os pacientes devem proceder? O Ministério se responsabilizará caso aconteça algum efeito colateral?
4. O Ministério da Saúde informou que a quantidade encomendada será suficiente para atender mais de 67 mil pacientes no país e que mantém contato com a empresa fornecedora para que a entrega possa ser antecipada. Por outro lado, a Sociedade Brasileira de Diabetes afirma que há aproximadamente 568 mil pessoas com diabetes tipo 1 no Brasil e que a estimativa é que 420 mil pacientes com a doença sejam atendidos pelo SUS. A entidade projeta que as insulinas de fabricação chinesa serão suficientes para atender a demanda por um período de três a quatro meses, considerando o histórico da demanda. Já existe um planejamento para não acontecer um novo desabastecimento?

1.2. Considerando que a insulina análoga de ação rápida está alocada no grupo 1A e, em atenção a demanda, esta Coordenação-Geral da Assistência Farmacêutica - CGCEAF/DAF/SECTICS/MS assim se manifesta:

2. COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

2.1. Preliminarmente, informa-se que a disponibilidade ambulatorial de medicamentos do SUS ocorre por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica, sendo: Componente Básico, Componente Estratégico e Componente Especializado, que possuem características, forma de organização, financiamento e elenco de medicamentos diferenciados entre si, bem como critérios distintos para o acesso e disponibilização dos fármacos. O elenco de medicamentos disponíveis, de acordo com os seus Componentes, pode ser consultado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

2.2. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, regulamentado por meio do anexo XXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 02 e capítulo II da Portaria de Consolidação GM/MS nº 06, ambas de 28 de setembro de 2017, é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que fazem parte das linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos conforme características, responsabilidades e formas de organização distintas, consoante o artigo nº 49 do Anexo XXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 02/2017, *in verbis*:



Art. 49. Os medicamentos que fazem parte das linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

conforme características, responsabilidades e formas de organização distintas:

I - Grupo 1: medicamentos sob responsabilidade de financiamento pelo Ministério da Saúde, sendo dividido em:

a) Grupo 1A: medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde e fornecidos às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal, sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; e

b) Grupo 1B: medicamentos financiados pelo Ministério da Saúde mediante transferência de recursos financeiros para aquisição pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;

II - Grupo 2: medicamentos sob responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal pelo financiamento, aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; e

III - Grupo 3: medicamentos sob responsabilidade das Secretarias de Saúde do Distrito Federal e dos Municípios para aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação e que está estabelecida em ato normativo específico que regulamenta o Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

2.3. Importante esclarecer que os medicamentos do Grupo 1A possuem aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde e são distribuídos trimestralmente aos Estados e Distrito Federal, de acordo com a necessidade informada pelas respectivas Secretarias Estaduais de Saúde (SES), conforme capitulado no artigo nº 104 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 02/2017, a saber:

Art. 104. As Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal encaminharão ao DAF/SCTIE/MS a necessidade trimestral de cada medicamento de aquisição centralizada.

2.4. A fim de garantir o acesso regular a medicamentos fornecidos pelo Ministério da Saúde, esta Coordenação possibilita que as SES possam retificar ou complementar a programação trimestral. Na retificação, o quantitativo inicialmente aprovado pelo Ministério da Saúde poderá ser revisto e sofrer ajustes necessários, considerando os esclarecimentos prestados pelas SES para as eventuais inconsistências detectadas. Quanto a complementação do quantitativo já recebido, na metade do trimestre corrente, este Ministério abre a possibilidade do envio de nova solicitação de medicamentos, objetivando atender aos novos pacientes que não estavam contemplados no início do trimestre. Com essa medida, é possível atendê-los no SUS sem que tenham que aguardar até o trimestre subsequente.

2.5. Prevê o artigo nº 107 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 02/2017, após a entrega dos medicamentos pelo Ministério da Saúde às SES, são destas a responsabilidade pela logística dos medicamentos, conforme transcrição do citado dispositivo:

Art. 107. Após a entrega dos medicamentos de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde para as Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, toda a logística restante será de responsabilidade exclusiva das citadas Secretarias

2.6. Portanto, compete as SES a dispensação dos medicamentos de aquisição centralizada aos pacientes cadastrados, conforme estabelecido no art. 102 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 02/2017:

Art. 102. A dispensação dos medicamentos de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde é de responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal e seguirá os critérios estabelecidos nesta Portaria.

2.7. Dessa forma, para garantir o acesso regular a medicamentos fornecidos pelo Ministério da Saúde, as SES devem manter os dados de consumo dos medicamentos atualizados. Essas informações devem ser encaminhadas à Coordenação-Geral do CEAF no momento da programação trimestral desses medicamentos.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticadadeassinatura.camara.leg.br/food/ArquivoTeorico/2322894>

3. DO MEDICAMENTO INSULINA ANÁLOGA DE AÇÃO RÁPIDA

3.1. O medicamento insulina análoga de ação rápida foi incorporado ao elenco de medicamentos para o tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1, no âmbito do SUS, dada pela Portaria SCTIE/MS nº 10, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 38, de 22 de fevereiro de 2017, pág. 50, tendo como base o Relatório de Recomendação da CONITEC nº 245, de fevereiro de 2017.

3.2. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é um transtorno endócrino caracterizado por hiperglicemia devido à destruição de células beta, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina. Trata-se de uma doença de grande relevância, principalmente porque o não tratamento ou o seu agravamento podem levar a desfechos graves. Mais especificamente, a hiperglicemia de forma permanente nos pacientes diabéticos pode levar a sérias complicações tais como: doença renal crônica, doenças cardiovasculares, retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética. Estas complicações acabam acarretando também outros problemas tais como cegueira, acidente vascular cerebral, lesões em membros inferiores etc., além do óbito.

3.3. O tratamento do paciente acometido com DM1 consiste na reposição de insulina endógena através do uso de insulina de ação rápida ou ultrarrápida, associada a uma insulina de ação intermediária ou prolongada, além da monitorização da glicemia capilar pelo paciente e medidas de autocuidado dos pacientes.

4. ANÁLISE

4.1. Superadas as preliminares, passa-se a responder aos questionamentos, relacionados à insulina análoga de ação rápida (IAAR), constantes no Requerimento de informação 1478/2023 (0033881423), do Deputado Capitão Alberto Neto:

1. O Ministério da Saúde reconheceu publicamente que enfrenta problemas para abastecer os estoques de insulina da rede pública. Qual o real motivo para o desabastecimento?

4.1.1. Em 09/08/2022 foi publicado o Edital do Pregão Eletrônico nº 99/2022 - Sistema de Registro de Preço (PE 99/2022), **para a aquisição de 2.312.745 tubetes de IAAR, com sistema de aplicação, apenas com registro na Anvisa**, com a expectativa para o atendimento de 12 (doze) meses da Rede SUS. Referido pregão foi marcado para o dia 23/08/2022, contudo, teve sua sessão cancelada por **ausência de propostas**, caracterizando uma **licitação deserta**.

4.1.2. Em vista da deserção, adequou-se o Termo de Referência, optando por **umentar os prazos estipulados no cronograma de entrega do medicamento**, especialmente com o intuito de possibilitar a participação das empresas no próximo certame. Em 11/01/2023, foi publicado o novo Edital do Pregão Eletrônico nº 10/2023 - Sistema de Registro de Preço (PE 10/2023) para a aquisição de 2.312.745 tubetes de IAAR com registro na Anvisa. O novo pregão foi marcado para o dia 26/01/2023 e, mais uma vez, foi cancelado por **ausência de propostas**. Novamente, nenhuma das empresas detentoras do registro de IAAR no Brasil apareceram para participar do certame.

4.1.3. Diante disso, o Ministério da Saúde entrou em contato com as empresas titulares do registro do medicamento na Anvisa, a saber, Sanofi Medley Farmacêutica, Eli Lilly do Brasil Ltda e Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda., em busca de esclarecimentos acerca da não participação no certame. Foram apresentados um conjunto de motivos, dentre eles (i) restrição na capacidade de fabricação do produto, (ii) redução mundial do fornecedor de caneta aplicadora e (iii) risco de não conseguir atender a quantidade de canetas necessárias para o atendimento da população.

4.1.4. Posteriormente questionou-se sobre a capacidade de fornecimento de insulina análoga de ação rápida para o atendimento da Rede Pública de Saúde. A Novo Nordisk informou que conseguiria atender 60% do volume apenas no mês de agosto e 40% no mês de setembro.

4.1.5. Já a Eli Lilly consignou que não teria condições de atender a demanda, destacando, mais uma vez, a não possibilidade de atender os prazos e quantidades estabelecidos e complementa acerca do preço licionado. A Sanofi não respondeu ao questionamento, acredita-se, pelo de já ter protocolado junto à Anvisa a descontinuidade temporária

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?docArquivoTeor=2322894>

Nota Técnica 505 (003422894)

SEP 2900.074724/2023-15 / pg. 7

2322894

da fabricação/importação da insulina glulisina.

4.1.6. Considerando que o abastecimento da rede se dava até o final de abril/2023, todo esse cenário mostrou a incapacidade das empresas detentoras do registro em atender à necessidade da Rede Pública de Saúde.

4.1.7. Em busca de todas as alternativas possíveis de abastecimento, esta CGCEAF acionou também a Organização Pan-Americana da Saúde - (OPAS) solicitando uma cotação preliminar em relação à insulina análoga de ação rápida. Em 09/03/2023, a OPAS informou que estava buscando potenciais fornecedores, uma vez que vários países da América Central e Equador também relataram problemas com o fornecedor Novo Nordisk. Posteriormente, em 13/03/2023, foi informado que o medicamento (insulina análoga de ação rápida) não constava na lista do Fundo Estratégico, mas apenas a insulina análoga de ação prolongada.

4.1.8. À vista disso, e considerando o risco de desabastecimento ocasionado pela relatada dificuldade de aquisição do medicamento, abriu-se um processo aquisitivo emergencial, via dispensa de licitação, com a expectativa de atendimento de 180 dias da Rede Pública de Saúde, uma vez que não havia tempo hábil para a instrução de um novo Pregão Eletrônico.

4.1.9. Na referida dispensa emergencial, em razão da urgente necessidade de abastecimento da rede, permitiu-se a cotação parcial em qualquer percentual, bem como a participação de empresas estrangeiras que não possuem o registro do medicamento junto à Anvisa - nos termos da RDC 203/2017/ANVISA -, com o objetivo de evitar outro fracasso aquisitivo.

4.1.10. É importante destacar que, em casos de incapacidade temporária ou definitiva do mercado nacional em atender à demanda do SUS (aplicável ao caso concreto), o art. 3º, inciso I da RDC 203/2017/Anvisa autoriza a importação, em **caráter de excepcionalidade**, de produtos não registrados no país.

4.1.11. O processo seguiu detidamente os princípios da legalidade, impessoalidade, moralidade, eficiência, publicidade, culminando na celebração do Contrato nº 88/2023, com a contratação da GLOBALX TECHNOLOGY LIMITED, representada pela empresa nacional GLOBALX TECNOLOGIA BRASIL LTDA (GlobalX), a qual apresentou a melhor proposta e fornecerá insulina análoga de ação rápida (molécula Asparte) do laboratório GAN & LEE PHARMACEUTICAL (Gan&Lee).

2. Mesmo possuindo registro em países com agências regulatórias integrantes do ICH (International Council for Harmonisation), como é o caso fabricante chinesa Gan & Lee, especialistas afirmam que faltam informações a respeito da insulina recém comprada e que não foi possível atestar, no Brasil, a sua segurança e a eficácia. O Ministério realmente acredita que a saúde dos pacientes com diabetes não está sendo colocada em risco, já que não é possível verificar a qualidade da insulina estrangeira?

4.1.12. A insulina Asparte fabricada pelo laboratório Gan&Lee, possui registro na National Medical Productis Administration - NMPA/China, o órgão equivalente à Anvisa/Brasil.

4.1.13. A RDC 203/2017/Anvisa dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro.

4.1.14. De acordo com o artigo 4º da referida norma, os produtos a serem importados em caráter de excepcionalidade devem ser pré-qualificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Quando o tipo de produto não for objeto de programas de pré-qualificação da OMS - como é o caso da insulina análoga de ação rápida -, poderá ser autorizada a importação mediante o cumprimento dos seguintes requisitos:

- ▶ Comprovação por meio de registro pelo órgão competente de país membro do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH)
- ▶ Certificação de boas práticas de fabricação, ou documento equivalente, do país membro do ICH.

4.1.15. Ressalta-se que o ICH é uma iniciativa que reúne autoridades regulatórias e a indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos do desenvolvimento e registro de produtos farmacêuticos, bem como a segurança e a eficácia dos medicamentos.

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticadadeassinatura.camara.leg.br/2023/ArquivoTeorico2322894>

Nota Técnica 005 (005422894)

SEP 23000.074724/2023-15 / pg. 8

2322894



como eficácia, segurança e qualidade de medicamentos.

4.1.16. A NMPA, juntamente com a Anvisa, são membros do Comitê Gestor do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH*)^{[1][2]}. Assim sendo, ambos órgãos tem os regulamentos para registro que exigem a comprovação de segurança, eficácia e qualidade do medicamento.

4.1.17. Por fim, é importante ressaltar que todo o processo de importação excepcional é posteriormente submetido para apreciação e aprovação da Anvisa, que se manifesta formalmente sobre o atendimento dos critérios estabelecidos na RDC 203/2017/Anvisa, debruçando-se sobre os critérios sanitários e regulatórios de sua competência.

3. Na ocorrência de efeitos não esperados em relação à medicação, como os pacientes devem proceder? O Ministério se responsabilizará caso aconteça algum efeito colateral?

4.1.18. Em caso de efeitos não esperado em relação ao medicamento o paciente deve realizar a notificação por meio de um sistema eletrônico, o VigiMed^[3].

4. O Ministério da Saúde informou que a quantidade encomendada será suficiente para atender mais de 67 mil pacientes no país e que mantém contato com a empresa fornecedora para que a entrega possa ser antecipada. Por outro lado, a Sociedade Brasileira de Diabetes afirma que há aproximadamente 568 mil pessoas com diabetes tipo 1 no Brasil e que a estimativa é que 420 mil pacientes com a doença sejam atendidos pelo SUS. A entidade projeta que as insulinas de fabricação chinesa serão suficientes para atender a demanda por um período de três a quatro meses, considerando o histórico da demanda. Já existe um planejamento para não acontecer um novo desabastecimento?

4.1.19. Conforme informado no item 4.1.8 diante da dificuldade na aquisição naquela época, o Ministério da Saúde providenciou a aquisição emergencial para atender a demanda de 180 dias da Rede Pública de Saúde. O quantitativo contratado foi baseado no histórico do consumo trimestral pelo CEAf.

4.1.20. Após a aquisição emergencial, via dispensa de licitação, realizou-se, no último dia 07/06/2023, um novo Pregão Eletrônico (PE 58/2023) com a participação apenas de empresas com registro na Anvisa. Após dois fracassos e após a celebração do Contrato nº 88/2023 com a GlobalX, o processo aquisitivo foi frutífero, cujo resultado foi homologado em favor da empresa Novo Nordisk.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1. Sendo essas as considerações, colocamo-nos à inteira disposição para eventuais esclarecimentos adicionais.

À consideração superior,

ROBERTO EDUARDO SCHNEIDERS

Coordenador-Geral

De acordo.

MARCO AURÉLIO PEREIRA

Diretor

[1] <https://ich.org/page/members-observers>

[2] <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-e-reeleita->



-membro-do-comite-gestor-do-

xt=O%20ICH%20%C3%A9%20uma%20iniciativa,e%20registro%20de%20produtos%20farmac%C3%AAuticos Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?docArquivoTeor=2322894>

[3] VigiMed: disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>.



Documento assinado eletronicamente por **Roberto Eduardo Schneiders, Coordenador(a)-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**, em 23/06/2023, às 13:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marco Aurelio Pereira, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 26/06/2023, às 16:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0034228501** e o código CRC **ED9E8036**.

Referência: Processo nº 25000.074724/2023-15

SEI nº 0034228501

Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CGCEAF
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/2000ArquivoTeor=2322894>

Comparative efficacy and safety of two insulin aspart formulations (Rapilin and NovoRapid) when combined with metformin, for patients with diabetes mellitus: a multicenter, randomized, open-label, controlled clinical trial

Jun Yao, Xiaohui Guo, Li Sun, Ping Han, Xiaofeng Lv, Xiuzhen Zhang, Zhaohui Mo, Wenyang Yang, Lihui Zhang, Zhanjian Wang, Lvyun Zhu, Quanmin Li, Tao Yang, Wenbo Wang, Yaoming Xue, Yongquan Shi, Juming Lu, Yongde Peng, Fan Zhang, Dewen Yan, Damei Wang & Xuefeng Yu

To cite this article: Jun Yao, Xiaohui Guo, Li Sun, Ping Han, Xiaofeng Lv, Xiuzhen Zhang, Zhaohui Mo, Wenyang Yang, Lihui Zhang, Zhanjian Wang, Lvyun Zhu, Quanmin Li, Tao Yang, Wenbo Wang, Yaoming Xue, Yongquan Shi, Juming Lu, Yongde Peng, Fan Zhang, Dewen Yan, Damei Wang & Xuefeng Yu (2022): Comparative efficacy and safety of two insulin aspart formulations (Rapilin and NovoRapid) when combined with metformin, for patients with diabetes mellitus: a multicenter, randomized, open-label, controlled clinical trial, Current Medical Research and Opinion, DOI: [10.1080/03007995.2022.2100652](https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2100652)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2100652>



Published online: 22 Jul 2022.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 14



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)



RESEARCH ARTICLE



Comparative efficacy and safety of two insulin aspart formulations (Rapilin and NovoRapid) when combined with metformin, for patients with diabetes mellitus: a multicenter, randomized, open-label, controlled clinical trial

Jun Yao^a, Xiaohui Guo^a, Li Sun^b, Ping Han^c, Xiaofeng Lv^d, Xiuzhen Zhang^e, Zhaohui Mo^f, Wenying Yang^g, Lihui Zhang^h, Zhanjian Wangⁱ, Lvyun Zhu^j, Quanmin Li^k, Tao Yang^l, Wenbo Wang^m, Yaoming Xueⁿ, Yongquan Shi^o, Juming Lu^p, Yongde Peng^q, Fan Zhang^r, Dewen Yan^s, Damei Wang^t and Xuefeng Yu^u

^aPeking University First Hospital, Xicheng District, Beijing, China; ^bSiping Central Hospital, Siping, China; ^cShengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Tiexi District, Shenyang, China; ^dChinese People's Liberation Army General Hospital of Beijing Military Region, No. 5, South Gate Warehouse, Dongcheng District, Beijing, China; ^eTongji Hospital Affiliated to Tongji University, Putuo District, Shanghai, China; ^fThird Xiangya Hospital of Central South University, Yuelu District, Changsha, China; ^gChina-Japan Friendship Hospital, Sakura Garden, Chaoyang District, Beijing, China; ^hThe second hospital of Hebei Medical University, Xinhua District, Shijiazhuang City, China; ⁱThe third hospital of Hebei Medical University, Qiaoxi District, Shijiazhuang City, China; ^jBethune Peace Hospital, Qiaoxi District, Shijiazhuang City, China; ^kThe PLA Second Artillery General Hospital, Xicheng District, Beijing, China; ^lJiangsu Province Hospital, Gulou District, Nanjing, China; ^mPeking University Shougang Hospital, Shijingshan District, Beijing, China; ⁿSouthern Medical University Nanfang Hospital, 1838, Baiyun District, Guangzhou City, China; ^oShanghai Changzheng Hospital, Huangpu District, Shanghai, China; ^pThe General Hospital of the People's Liberation Army, Haidian District, Beijing, China; ^qShanghai General Hospital, Hongkou District, Shanghai, China; ^rPeking University Shenzhen Hospital, Futian District, Shenzhen City, China; ^sThe Second People's Hospital of Shenzhen, Futian District, Shenzhen City, China; ^tGan & Lee Pharmaceuticals Co Ltd, Huoxian, Tongzhou District, Beijing, China; ^uTongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Qiao Estuary Hankou, Wuhan, China

ABSTRACT

Objective: This phase 3 confirmatory diabetes mellitus treatment study compared the safety and efficacy of Rapilin and NovoRapid insulin aspart in combination with metformin.

Methods: This 24-week, open-label, randomized, active-controlled, noninferiority phase 3 confirmatory study conducted across centers in China aimed to enroll patients with type 2 diabetes mellitus and blood sugar glucose inadequately controlled by oral antidiabetic drugs. Randomized patients received subcutaneous mealtime Rapilin or NovoRapid (3:1) injections, with metformin. The primary objectives were to demonstrate noninferiority (margin of 0.4%) in HbA1c change from baseline and compare safety profiles of Rapilin versus NovoRapid after 24 weeks. Secondary outcomes included 2-h postprandial plasma glucose (PPG), fasting plasma glucose (FPG), and patients achieving HbA1c <7.0% and ≤6.5%.

Results: 590 patients with type 2 diabetes mellitus were randomized to Rapilin ($n=441$) and NovoRapid ($n=149$) groups. After 24 weeks, the mean HbA1c change from baseline was -2.20% (Rapilin) and -2.32% (NovoRapid); the estimated treatment difference based on least-square means was 0.04% (95% CI: -0.17, 0.26), meeting the noninferiority criteria for Rapilin versus NovoRapid. Comparable improvements were reported for mean 2-hour PPG (6.14 and 6.29 mmol/L), FPG (2.02 and 1.70 mmol/L), and patients with HbA1c <7.0% (52.6% and 51.0%) and ≤6.5% (34.2% and 30.9%), in the Rapilin and NovoRapid groups, respectively, with no significant safety or immunogenicity outcome differences.

Conclusions: Rapilin demonstrated non-inferior glycemic control, and matching safety and immunogenicity to NovoRapid in patients with type 2 diabetes mellitus also receiving metformin over 24 weeks.

Trial registration: ChiCTR20003129041

ARTICLE HISTORY

Received 15 March 2022
Revised 22 June 2022
Accepted 7 July 2022

KEYWORDS

Clinical trial; diabetes mellitus; efficacy; insulin aspart; NovoRapid; Rapilin

Introduction

The prevalence of diabetes mellitus in China has risen from 1% in 1980 to over 10% as of 2019, making it the highest in the world (with 116.4 million cases) and type 2 accounts for approximately 90% of these cases^{1,2}. Subcutaneous insulin formulations are important treatment options for patients

with diabetes mellitus, forming the core of treatment for patients with type 1 diabetes, and frequently being combined with metformin in patients with type 2 diabetes who have been unable to attain the target blood glucose levels with concomitant oral glycaemic control medications³⁻⁵.

Over the last few decades, specialized insulin analogs have been developed by altering the amino acid structure of



Table 1. The pharmacological characteristics of Rapilin and NovoRapid.

PK/PD parameters	Rapilin	NovoRapid
$T_{1/2}$ (h)	0.774 ± 0.235	0.790 ± 0.261
T_{max} (h)	1.250 ± 0.691	1.360 ± 0.649
C_{max} (ng/L)	4103.1 ± 950.5	4197.4 ± 1049.6
AUC _(0–2h) (h*ng /L)	5457.2 ± 132.1	5576.7 ± 1483.7
AUC _(0–12h) (h*ng /L)	10,697.8 ± 1999.2	10,999.4 ± 2111.2
AUC _(0–inf) (h*ng /L)	10,702.7 ± 2004.0	11,008.9 ± 2118.9
λ_z (1/h)	0.9679 ± 0.2637	0.9686 ± 0.3076
AUC _{GIR,0–12} (mg/kg)	2638.7 ± 913.0	2598.1 ± 753.2
AUC _{max} (mg/kg/min)	9.969 ± 3.364	9.589 ± 3.158

Abbreviations. λ_z , terminal elimination rate constant; AUC, area under the curve; C_{max} , maximum concentration; GIR, glucose infusion rate; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; $T_{1/2}$, elimination half-life; T_{max} , time to maximum concentration. Data presented as Mean ± SD.

recombinant human insulin to provide additional benefits in terms of stability and speed of action³. Insulin aspart, a rapid-acting insulin analog, has an amino acid substitution at position B28 (proline substituted with aspartic acid)⁶. This substitution decreases insulin hexamer formation and promotes depolymerization, resulting in peak glucose infusion rates that are higher and occur earlier compared with human insulin, allowing administration immediately before a meal^{7,8}. Typical onset of action for insulin aspart is 10–30 min following administration, with peak efficacy at 1–2 h and duration of effect of 3–6 h^{8,9}. Most commonly, fast-acting analogs are administered using insulin pens, but can also be given *via* syringe and insulin pumps³. Treatment with rapid-acting insulin analogs, including insulin aspart, leads to improved blood glucose management without increasing the rate of hypoglycemia. However, the expense of currently available insulin analogs can be prohibitive for many patients, particularly in middle and lower-income countries^{3,10}.

Fast-acting insulin analogs, such as insulin aspart, are often used as part of a multiple dose insulin (MDI) therapy regimen, in combination with a long-acting (basal) insulin³. Indeed, the evidence supporting the efficacy of insulin aspart when used as insulin therapy in combination with oral glucose-lowering drugs, such as metformin, is limited to non-interventional and small crossover studies^{8,11,12}. The studies that have been conducted suggest that patients receiving insulin aspart as the only insulin therapy experience improvements in glycemic control greater than human insulin treatment including better control of postprandial hyperglycemia^{11,13}, and reduced hypoglycemic event rates compared with their prior insulin regimens¹².

At the time the trial took place, Rapilinⁱ (Gan & Lee Pharmaceuticals Co Ltd, Beijing, China) was classed as domestic insulin in China, registered and approved as a 'type 15: the biological product that already has the National Drug Standard'. In a previously described bioequivalence study ($n = 36$), Rapilin demonstrated pharmacokinetic and pharmacodynamic properties to match those of insulin aspart NovoRapidⁱⁱ (Table 1)¹⁴. NovoRapid has been authorized for the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus across many countries since 1999^{8,15}.

We report the outcomes of the phase 3 confirmatory study comparing the safety and efficacy of Rapilin and NovoRapid, in combination with metformin, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. To our knowledge, this is

the first large-scale randomized controlled trial to investigate the use of insulin aspart in combination with metformin, without the use of basal insulin.

Methods

Trial design

This was a multicenter, randomized, open-label, active-controlled, noninferiority phase 3 confirmatory study to assess the efficacy and safety of Rapilin compared with NovoRapid in combination with metformin. Patient recruitment commenced in March 2013 and the last patient completed the trial in December 2014. The trial consisted of a 2-week screening period and a 24-week treatment period and was conducted across 21 centers in China.

Patients were randomized 3:1, without stratification, to receive either Rapilin or NovoRapid (Figure 1). Block randomization using numbers generated by PROC PLAN SAS software was utilized. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Peking University First Hospital and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients prior to study entry. The patients were provided with blood glucose meters and test strips and were instructed in the proper use of the blood glucose meter, including how to perform regular calibrations according to the factory instructions. The patients were required to perform 7-point blood glucose measurements (before breakfast, 2 h after breakfast, before lunch, 2 h after lunch, before dinner, 2 h after dinner, and before bed) any 2 consecutive days prior to all outpatient and telephone visits. Outpatient or telephone consultations were conducted weekly during the first 8 weeks, and then every 2 weeks during weeks 8–12, and every 4 weeks for the last 12–24 weeks. Specimens collected at weeks 0, 12, and 24 were analyzed at a central laboratory. Patients meeting the criteria for serious hyperglycemia after week 12 received insulin glargine at the discretion of the study investigator; otherwise, patients were not permitted to receive insulin formulations other than the study medication.

Patient population

Patients with type 2 diabetes mellitus aged 18–75 years who had glycated hemoglobin (HbA1c) levels of >7.5% to ≤13% (centralized laboratory confirmed), had previously undergone treatment with metformin (≥1000 and ≤2000 mg) or ≤3 oral antidiabetes drugs (OADs, sulfonylureas, nonsulfonylurea insulin secretagogues, and glucosidase inhibitors) for more than 3 months prior to screening, and had a body mass index (BMI) of <40 kg/m² were eligible for the study. Although not specifically excluded by the study protocol, patients had not received prior sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as they were not available in China during the period the study was active^{16,17}. Exclusion criteria included insulin treatment in the 6 months prior to screening; thiazolidinedione, human glucagon-like peptide-1 receptor agonist, or dipeptidyl peptidase 4 inhibitor treatment in the 3 months prior to screening, and a history of severe hypo/hyperglycemia. Patients with a known



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidadeassinatura.camara.gov.br/3podArquivoTeor/2322894>

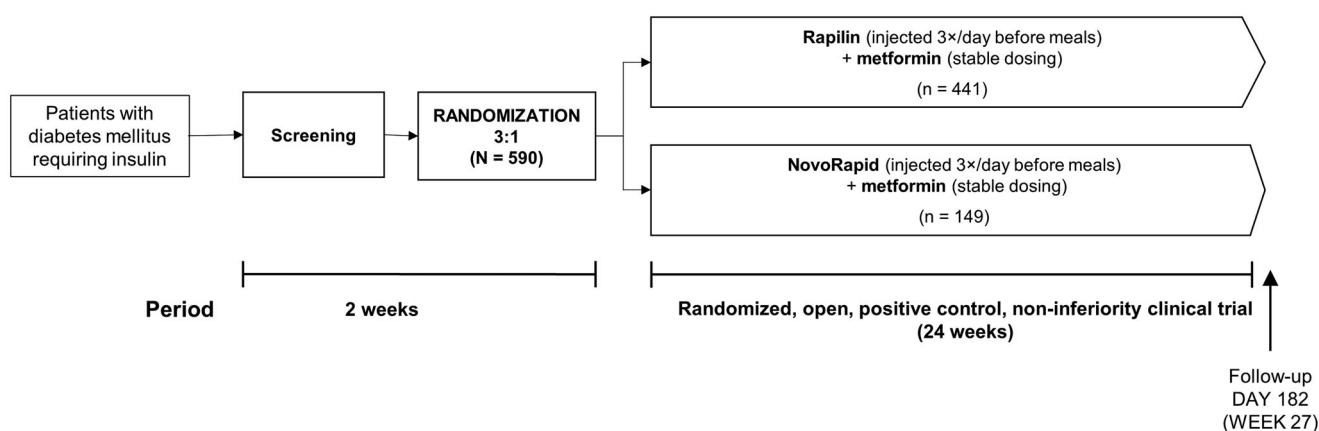


Figure 1. Study design.

hypersensitivity to study drugs; glucocorticoid use in the 2 months prior to screening; alcohol/substance abuse in the 5 years prior to screening; or those who were pregnant, breastfeeding, or at risk of pregnancy were also excluded.

Interventions

Rapilin was supplied as a 3-mL pre-filled pen injector at a concentration of 100 U/mL for subcutaneous injection (batch no. 72130301). NovoRapid was supplied as a 100 U/mL insulin solution for subcutaneous injection in a 3-mL prefilled pen injector (batch nos. PW50009, PW50875, and PW51095). Patient compliance to insulin injections was recorded *via* patient diaries. The initial dose of Rapilin or NovoRapid was 0.3–0.4 U/kg/day, equally divided into three doses administered 5 min before meals (breakfast, lunch, and dinner). After assessing blood glucose values *via* 7-point plasma glucose self-monitoring, insulin dosages were adjusted accordingly (blood glucose fasting, 4.4–6.1 mmol/L, and nonfasting, <8.0 mmol/L: dose adjustment, 0 U; blood glucose fasting, <7.8 mmol/L, and nonfasting, <10.0 mmol/L: dose adjustment, +2–4 U; blood glucose fasting, >7.8 mmol/L, and nonfasting, >10.0 mmol/L: dose adjustment +4–6 U)¹⁸. The maximum amount added daily was 8 U. Dose adjustments were permitted throughout the study.

All patients received treatment with metformin hydrochloride tablets, Glucophage (Sino-American Shanghai Squibb Pharmaceuticals Co., Ltd; 500 mg/tablet) and discontinued other OADs. After the screening period, all patients continued to receive metformin 1–3 times a day at their previous dosing, except those previously receiving a dose of 1000 mg/day whose dose was increased to 1500 mg/day. During the treatment period, the metformin dose could only be reduced to a minimum of 1000 mg/day following serious gastrointestinal adverse events, and a metformin dose of 1000–2000 mg/day was maintained for all patients. Patients had to withdraw from the study if the metformin dose was lowered to less than 1000 mg/day.

Patients with laboratory-confirmed serious hyperglycemia (fasting plasma glucose [FPG] > 234 mg/dL [13 mmol/L]) occurring after 12 weeks of treatment, who were not diagnosed with a treatable hyperglycemia pathogeny, received

Co Ltd) daily, administered subcutaneously at bedtime using a 3-mL prefilled pen injector dispensing a concentration of 100 U/mL, which remained unchanged for the treatment period.

Outcomes assessed

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in HbA1c (determined in a blinded central laboratory using Quintiles Laboratories High Pressure Liquid Chromatography) after 24 weeks of treatment. Secondary efficacy endpoints included the change from baseline in 2-hour PPG (fasting blood glucose levels were measured prior to drug administration and consumption of a standard meal; 2 h after the meal, postprandial blood glucose levels were measured) and FPG (fingertip blood glucose determined in a central laboratory using the Johnson & Johnson OneTouch UltraEasy blood glucose meter), and the percentages of patients who achieved HbA1C targets of <7.0% and ≤6.5% after 24 weeks. Additional outcomes included the total daily insulin dose, body weight, and treatment compliance.

The safety outcomes included the proportion of patients who experienced at least one hypoglycemic episode; the number of patients with treatment-emergent adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs); routine laboratory assessments; the proportion of patients who developed anti-insulin aspart antibodies (determined using sandwich enzyme-linked immunosorbent assay, conducted centrally at Covance laboratories); and the proportion of patients with abnormal electrocardiograms. AEs were defined as any adverse medical event taking place after the patient received study medication and were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Hypoglycemic events were recorded by patients in their daily log, including all blood glucose values of ≤3.9 mmol/L (70 mg/dL) or values of >3.9 mmol/L (70 mg/dL) if they were accompanied by hypoglycemia symptoms. Hypoglycemia episodes were categorized based on American Diabetes Association classifications^{19,20}. These included severe hypoglycemia (an event that required help from others to effectively administer carbohydrates, glucagon, or other recovery measures); documented symptomatic hypoglycemia (an event accompanied by typical hypoglycemia symptoms and



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidadeassinatura.camara.leg.br/3oodArquivoTeor/2322894>

blood glucose measured at ≤ 3.9 mmol/L [70 mg/dL]); asymptomatic hypoglycemia (an event not accompanied by typical hypoglycemia symptoms, but with blood glucose measured at ≤ 3.9 mmol/L [70 mg/dL]); probable symptomatic hypoglycemia (an event with hypoglycemia symptoms, but no blood glucose monitoring value) and relative hypoglycemia (an event when the patient reports typical hypoglycemia symptoms and interprets them as a manifestation of hypoglycemia, but with blood glucose measured at >3.9 mmol/L [70 mg/dL]). There was an additional classification of a mild hypoglycemic event defined as a blood glucose value of <2.8 mmol/L (50 mg/dL) with no symptoms or symptoms that the patient was able to manage by themselves. Only hypoglycemic events meeting the criteria for an SAE (AEs requiring new or prolonged hospitalization, which lead to permanent disability, impact the ability to work, or are life-threatening) were recorded as AEs.

Statistical analyses

The sample size was calculated to test the noninferiority of Rapilin to NovoRapid with respect to the primary efficacy endpoint of HbA1c change from baseline to 24 weeks, with a noninferiority upper margin of 0.4% (standard deviation of 1.25%; 2.5% significance level; one-sided t-test)²¹. Assuming a 20% dropout rate and considering regulatory requirements for at least 300 patients in the Rapilin arm, a total of 592 patients would provide 85% power to demonstrate noninferiority of Rapilin to NovoRapid with a 3:1 randomization ratio.

Efficacy outcomes were analyzed in the full analysis set (FAS) population, which included all randomized patients. The primary efficacy endpoint (change in HbA1c from baseline to 24 weeks) was examined using an analysis of covariance (ANCOVA) model with baseline HbA1c as the continuous fixed covariate and treatment group and center as fixed-effect factors. The least squares (LS) mean change in HbA1c from baseline to 24 weeks for each treatment group was estimated, as well as the between-group difference and the 95% confidence interval (CI) for the adjusted mean. Missing data were imputed using the last observation carried forward (LOCF) estimation. Post-hoc, the ANCOVA model was adjusted to include biological sex and disease duration as additional fixed-effect factors. Changes in 2-hour PPG and FPG were analyzed using a similar LOCF imputation method and similar ANCOVA models. The proportions of patients meeting HbA1c targets ($<7.0\%$ and $\leq 6.5\%$) were analyzed using a logistic regression model, where the treatment group and center were independent variables, and baseline HbA1c was a dependent variable. A p value $<.05$ was considered statistically significant.

Prespecified subgroup analysis included all patients who received insulin glargine from 12 weeks. Change from baseline in HbA1c, 2-hour PPG and FPG were analyzed using LOCF imputation and similar ANCOVA models as utilized for the pre-specified FAS analysis. Additionally, a post-hoc analysis of change from baseline in HbA1c and 2-hour PPG after 24 weeks in subgroups of patients grouped based on their baseline HbA1c category ($\geq 7.5\% - <9\%$, $\geq 9\% - <11\%$, $\geq 11\%$) was conducted using LOCF imputation and student's

t-test. Differences were calculated between baseline and 24 weeks, and between treatment groups, but not between subgroups.

Safety was evaluated using the safety population, which was defined as the FAS population excluding patients who never received treatment. Treatment duration was defined as the time from a first randomized dose of study medication to the last randomized dose. The differences in the number of hypoglycemic events between the two treatment groups were analyzed using a chi-squared test and Fisher's exact test. Insulin aspart antibodies were assessed in the FAS population for 12 weeks using a grouped t-test or Wilcoxon rank-sum test for inter-group comparisons, and a paired t-test for intra-group comparisons; patients who received insulin glargine were excluded from the analysis following insulin glargine treatment initiation. Analyses were performed using SAS version 9.1.3 or higher (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Ethics approval

Approval was obtained from the ethics committee of Peking University First Hospital. The procedures used in this study adhere to the tenets of the Declaration of Helsinki. All volunteers provided written informed consent to participate in the study.

Results

Trial participants and baseline characteristics

In total, 590 patients from 21 centers were enrolled and randomized to receive Rapilin ($n=441$) and NovoRapid ($n=149$) and included in the FAS population. Of these patients, 588 received randomized treatment (439 in the Rapilin group and 149 in the NovoRapid group) and were included in the safety analysis; 399 patients (90.48%) and 144 patients (96.64%) completed the trial for 24 weeks in the Rapilin and NovoRapid groups, respectively (Figure 2). The most common reasons for withdrawal were patient decision to discontinue in both treatment groups and loss of follow-up in the Rapilin group (Figure 2). The mean treatment duration was comparable between groups (mean \pm standard deviation: 161.99 \pm 35.03 days for Rapilin and 164.93 \pm 25.92 days for NovoRapid). Overall drug usage rates of 80–120% (considered compliant) were reported by 417 (99.3%) patients in the Rapilin group and 146 (100%) patients in the NovoRapid group.

Demographics and baseline characteristics, including disease duration and the treatment duration, were similar between treatment groups (Table 2). All randomized patients had a diagnosis of type 2 diabetes mellitus, with a mean age of 56 years, mean BMI of 25.7 kg/m², mean disease duration of 8.4 years, and mean HbA1c value of 9.5%. There were relatively more males in the Rapilin group compared with the NovoRapid group (56.2% versus 44.3%, respectively, Table 2).

Efficacy

After 24 weeks, the mean change in HbA1c from baseline was reported as -2.20% for the Rapilin treatment group and



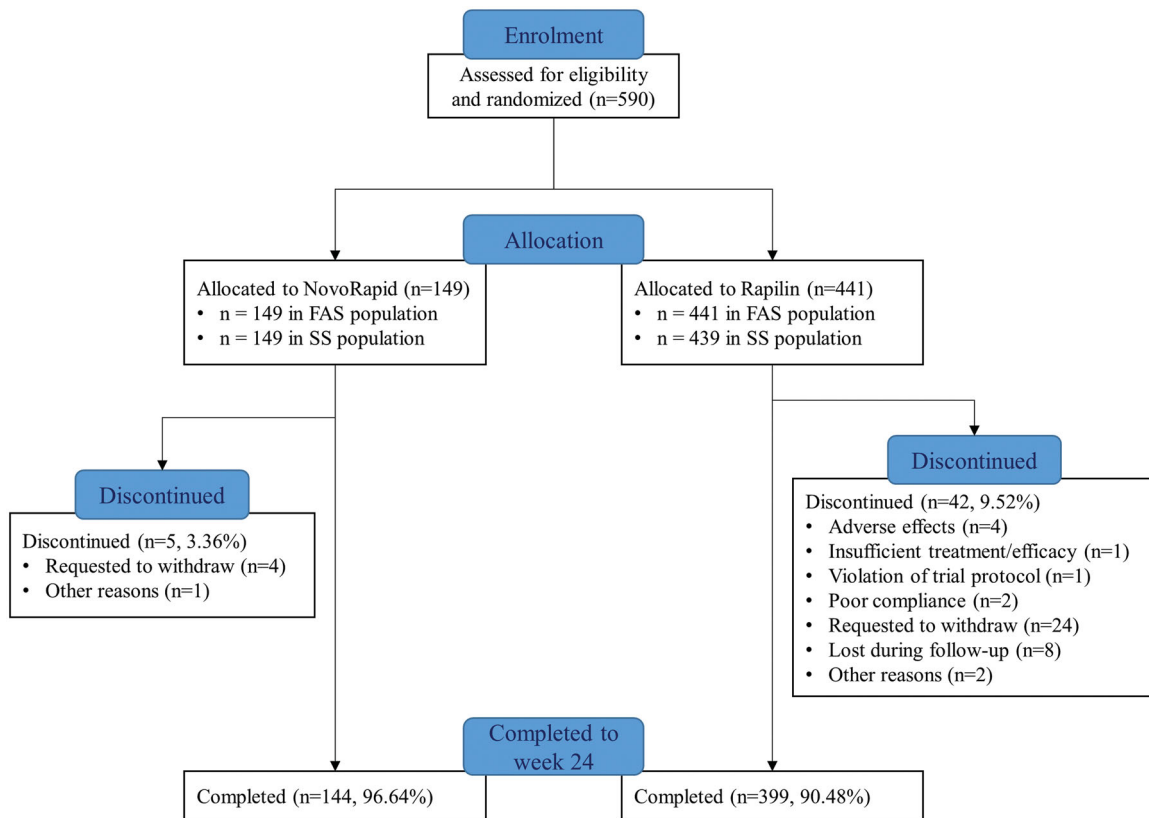


Figure 2. Patient enrolment. Abbreviations. FAS: Full analysis set; SS: Safety set.

Table 2. Demographic and baseline characteristics of patients (FAS population).

	Rapilin (n = 441)	NovoRapid (n = 149)
Type 2 diabetes mellitus (n [%])	441 (100)	149 (100)
Male gender (n [%])	248 (56.2)	66 (44.3)*
Age, years	56.31 ± 9.65	54.90 ± 10.39
BMI, kg/m ²	25.71 ± 3.31	25.66 ± 3.82
Diabetes duration, years	8.66 ± 5.64	7.74 ± 4.89
HbA1c, %	9.52 ± 1.35	9.58 ± 1.37
≥ 7.5% - < 9% (n [%])	187 (42.4)	59 (39.6)
≥ 9% - < 11% (n [%])	179 (40.6)	60 (40.3)
≥ 11% (n [%])	75 (17.0)	30 (20.1)
2-h PPG, mmol/L	17.53 ± 4.21	17.82 ± 4.09
FPG, mmol/L	10.94 ± 3.35	10.87 ± 3.25

Abbreviations. BMI: body mass index; 2-h PPG: 2-hour postprandial plasma glucose; FAS: Full Analysis Set; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: glycated hemoglobin; SD: Standard Deviation. Data presented as Mean ± SD.

* $p < .05$ versus comparison between groups.

Table 3. Comparison of HbA1c, 2-hour PPG, and FPG at 24 weeks between the two treatment groups (mean ± standard deviation).

	Rapilin (n = 441)	NovoRapid (n = 149)
HbA1c (%)		
Absolute	7.31 ± 1.23*	7.26 ± 1.12*
Change from baseline	-2.20 ± 1.57%	-2.32 ± 1.64%
2-h PPG (mmol/L)		
Absolute	11.41 ± 4.15*	11.53 ± 4.46*
Change from baseline	-6.14 ± 5.32	-6.29 ± 5.21
FPG (mmol/L)		
Absolute	8.92 ± 2.60*	9.15 ± 2.62*
Change from baseline	-2.02 ± 3.56	-1.70 ± 3.06

Abbreviations. 2-h PPG: 2-hour postprandial plasma glucose; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: glycated hemoglobin.

* $p < .05$ versus pre-therapy in the same group.

-2.32% for the NovoRapid group (Table 3, Figure 3A). The estimated treatment difference (ETD) between LS means in HbA1c from baseline after 24 weeks was 0.04%

(95% CI: -0.17, 0.26), which met the noninferiority criteria for Rapilin relative to NovoRapid (Table 4). No interactions between centers and treatment groups were detected ($p = .7829$), and similar results were calculated when the model was adjusted post-hoc to include biological sex and disease duration (ETD [95% CI]: 0.05% [-0.17, 0.26]). Between treatment differences were consistent across baseline HbA1c categories when analyzed post-hoc (Figure 4, $p > .1$ between treatment groups across HbA1c categories). Comparable proportions of patients achieved target HbA1c values of <7.0% (Rapilin: 52.6%; NovoRapid: 51.0%) and ≤6.5% (Rapilin: 34.2%; NovoRapid: 30.9%) at 24 weeks.

Both treatment groups had comparable reductions in FPG (-2.02 mmol/L following Rapilin; -1.70 mmol/L following NovoRapid; Table 3, Figure 3B), with no significant differences between groups ($p = .2906$). Similarly, the mean observed 2-hour PPG change from baseline to week 24 was comparable between treatment groups with no statistically significant differences (-6.14 mmol/L following Rapilin; -6.29 mmol/L following NovoRapid; Table 3, Figure 3C; $p = .3527$). Post-hoc analyses demonstrated similar trends across baseline HbA1c categories (Figure 4, $p > .1$ between treatment groups across HbA1c categories).

The mean body weight change from baseline to week 24 was comparable between the two groups (Rapilin: 1.72 ± 3.10 kg versus NovoRapid: 1.87 ± 2.77 kg), with no statistically significant differences detected ($p = .5918$). No clinically relevant differences in dosing were observed between treatment groups. Initial mean insulin doses were 0.32 ± 0.08 and 0.33 ± 0.07 U/kg/day in the Rapilin and NovoRapid



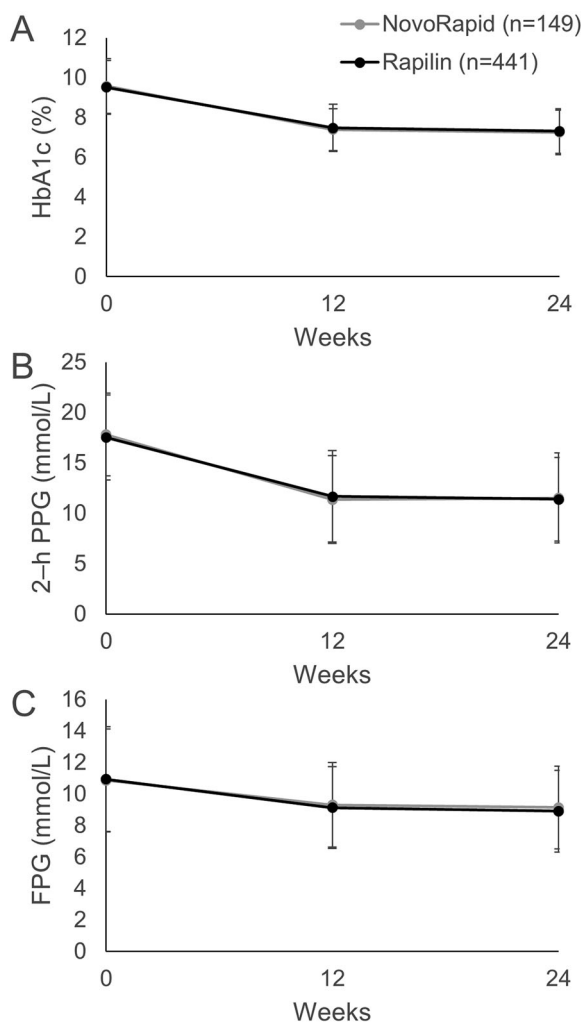


Figure 3. Mean and standard deviation values of HbA1c (A), 2-h PPG (B), and FPG (C) at weeks 0, 12, and 24. Abbreviations. 2-h PPG: 2-hour postprandial plasma glucose; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: glycated hemoglobin.

Table 4. Results of the analysis of covariance of changes in HbA1c from baseline to the end of week 24 (LS mean and 95% CI).

	RapiLin (n = 441)	NovoRapid (n = 149)	RapiLin- NovoRapid
HbA1c (%) LS mean	-2.16	-2.20	0.04
95% CIL	-2.29	-2.40	-0.17
95% CIU	-2.03	-2.00	0.26

Abbreviations. CIL: confidence interval lower; CIU: confidence interval upper; HbA1c: glycated hemoglobin; LS: least-squares.

groups, respectively. Following 24 weeks of treatment, mean doses were 0.55 ± 0.26 U/kg/day in the RapiLin group and 0.56 ± 0.26 U/kg/day in the NovoRapid group, with an ETD of 0.01 U/kg/day (95% CI: -0.01, 0.04)

Insulin glargine use following week 12

After 12 weeks of treatment, 12 patients in the RapiLin group and five in the NovoRapid group experienced severe fasting hyperglycemia (FPG >13 mmol/L) and initiated treatment with insulin glargine. In this subpopulation, after 24 weeks of study medication, the mean \pm standard deviation change in

level from baseline was $-2.12\% \pm 1.56\%$ and

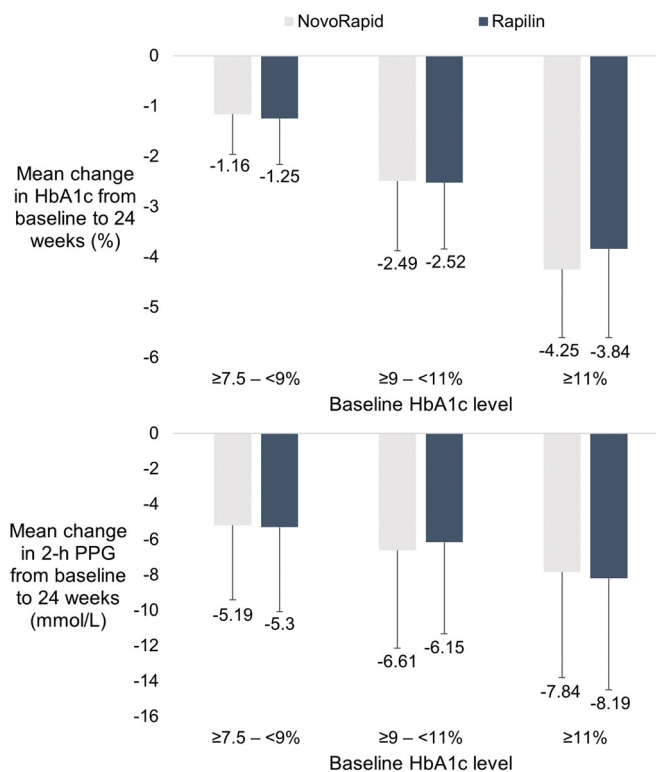


Figure 4. Post-hoc subgroup analysis outcomes (change in HbA1c and 2-h PPG) at baseline HbA1c values $\geq 7.5 - < 9\%$, $\geq 9 - < 11\%$, and $\geq 11\%$. Abbreviations. 2-h PPG: 2-hour postprandial plasma glucose; HbA1c: glycated hemoglobin.

$-3.44\% \pm 2.48\%$ ($p = .1996$); FPG was -2.76 ± 4.20 and -5.71 ± 3.51 mmol/L ($p = .1890$); and 2-hour PPG was -8.31 ± 6.52 mmol/L and -12.02 ± 3.78 mmol/L ($p = .2568$) in the RapiLin and NovoRapid groups, respectively for all three clinical parameters studied.

Safety endpoints

During the 24-week treatment period, just over half of the patients experienced a hypoglycemic event, with comparable rates observed between treatment groups (RapiLin: 59.0%, NovoRapid: 59.1%; $p = .9893$; Table 5). Numerically fewer patients experienced a nocturnal hypoglycemic event in the RapiLin group (5.01%) compared to the NovoRapid group (8.05%), however, this difference was not statistically significant ($p = .1692$; Table 5). Symptomatic hypoglycemia was experienced by 37.8% and 44.3% of patients in the RapiLin and NovoRapid groups ($p = .1619$, Table 5), respectively; 25.3% (RapiLin) and 22.2% (NovoRapid) of the patients experienced nonsymptomatic hypoglycemia ($p = .4416$, Table 5). One patient (0.23%) in the RapiLin group experienced severe hypoglycemia caused by a lack of carbohydrates. No severe hypoglycemia was observed in the NovoRapid group.

Both RapiLin and NovoRapid were well tolerated, with comparable proportions of patients reporting AEs (RapiLin: 43.7%, NovoRapid: 41.6%; $p = .6509$; Table 5). The nonhypoglycemia treatment-associated AEs in the RapiLin group comprised one case of mild palpebral edema and one of mild drug hypersensitivity. The cases in the NovoRapid group comprised one case each of mild palpebral edema, mild



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidadeassinatura.camara.leg.br/3oodArquivoTeor/2322894>

Table 5. Reported adverse events.

	Rapilin (n = 439)	NovoRapid (n = 149)	p value
Hypoglycemic event, % (n)	59.0 (259)	59.1 (88)	.9893
Nocturnal hypoglycemic event, % (n)	5.0 (22)	8.1 (12)	.1692
Daytime hypoglycemic event, % (n)	56.7 (249)	55.7 (83)	.8290
Symptomatic hypoglycemic event, % (n)	37.8 (166)	44.3 (66)	.1619
Nonsymptomatic hyperglycemic event, % (n)	25.3 (111)	22.2 (33)	.4416
AEs, * % (n)	43.7 (192)	41.6 (62)	.6509
Study drug-associated AEs, % (n)	0.68 (3)	1.34 (2)	.6050
Serious AEs, % (n)	3.87 (17)	0.67 (1)	.0543

Abbreviation. AE: adverse event; *Only cases of hyperglycemia classified as severe were recorded as an AE.

peripheral edema, and mild subcutaneous induration. Cases of SAEs were comparable between the two groups (Table 5). In the Rapilin group, 17 (3.87%) patients reported SAEs, with the previously noted case of severe hypoglycemia considered study drug-related. There was one (0.67%) SAE in the NovoRapid group, but this was not considered to be related to the study drug (Table 5). After the 24-week treatment period, no clinically significant differences in vital signs, laboratory assessments, or electrocardiograms were observed between the treatment groups.

The rate of positive insulin aspart-specific antibodies was comparable following Rapilin and NovoRapid treatment to 24 weeks, with no statistically significant difference between groups (odds ratio [95% CI]: 0.7281 [0.2751, 1.9273]; $p > .05$). The positive rate of insulin aspart-specific antibodies was 2.51% (Rapilin) and 3.36% (NovoRapid) at baseline, 2.49% (Rapilin), and 2.82% (NovoRapid) at week 12, and 2.96% (Rapilin), and 4.70% (NovoRapid) at week 24.

Discussion

Mealtime insulin secretion controls PPG and HbA1c^{22,23}, ameliorating risk factors for multiple cardiovascular complications²⁴. Efficient use of fast-acting insulin is therefore associated with increased life expectancy and is highly cost-effective²⁵. The reference insulin aspart, NovoRapid, has proven efficacy for effective blood glucose control with an acceptable safety profile⁸. It can be administered immediately before mealtimes, leading to demonstrated improvements in quality of life, and has been successfully used both globally and in China since its introduction in 1999^{26–28}. In this study, the efficacy and safety of two insulin aspart formulations, Rapilin and NovoRapid, both used in combination with metformin, were compared for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Biosimilars or domestic insulins have the potential to reduce treatment costs by 20%, which have been rising steadily for patients with diabetes mellitus over the last decades^{3,29}. This reduction in costs is anticipated to improve patient access to insulin analogs in particular, as these are still prohibitively expensive compared to recombinant human insulin for many patients, despite documented clinical benefits³⁰. The first biosimilar insulin analog approved in Europe was a biosimilar of long-acting insulin glargine Abasaglar^{IV} in 2014²⁹. Since then, fast-acting insulin biosimilars SAR342434 (insulin lispro, Sanofi-Aventis) and SAR341402 (insulin aspart, Sanofi-Aventis) have also gained regulatory approval in Europe and the USA (SAR342434 only)^{31–33}. In countries

outside of the EU and USA, such as India and China, some biosimilar and domestic insulin analogs were approved for use before 2014. Additionally, there is some evidence that biosimilar insulin products are associated with reduced drug acquisition costs, particularly for fast-acting insulins³⁰.

In our study, Rapilin was demonstrated to be noninferior to commercially available NovoRapid, when used in combination with metformin to treat patients with type 2 diabetes, as measured by change from baseline in HbA1c levels over 24 weeks of treatment (Figure 3A, Table 4). Improvement in glycemic control was matched in both treatment groups, with comparable insulin dosing and changes in body weight (Figure 3, Table 3). The proportions of patients achieving HbA1c targets of <7.0% and ≤6.5% were also comparable between the Rapilin and NovoRapid groups, and numerically similar to those reported by other studies investigating the use of insulin aspart^{8,34}.

Noninferiority of Rapilin to NovoRapid was determined using a pre-specified HbA1c margin of 0.4% based on FDA guidance provided at the time of the study²¹. Recent studies have used the more stringent of the FDA recommended margins (0.3%) to establish noninferiority^{29,35,32}, although 0.4% has also been reported³⁶. However, as the confidence intervals of the treatment difference observed in this study (0.04% [95% CI: -0.17, 0.26]) were within ±0.3% of 0, thereby falling within the 0.3% margin, noninferiority would have been demonstrated irrespective of the FDA recommended margin used.

Baseline HbA1c levels were comparable between treatment groups (Table 2), and slightly higher than in other studies of insulin aspart published to date^{8,34}. This was primarily due to a higher maximum cut-off for HbA1c level at enrollment compared to similar studies, with ~20% of patients reporting a baseline HbA1c level over 11%. Nationally, glucose control remains poor in China, with less than half of patients with type 2 diabetes achieving adequate control (defined as HbA1c 7%) and widespread treatment inertia³⁷, which was reflected in the recruited study population. This may also explain the slightly higher mean reductions in HbA1c reported in this study compared to similar trials^{8,34}. A post-hoc subgroup analysis demonstrated that HbA1c reductions were substantially higher in patients with high baseline HbA1c levels, as would be expected (Figure 4). There were no significant differences in efficacy between treatment groups in any of the HbA1c categories. Prandial insulin in combination with metformin, even in the absence of basal insulin treatment, showed promising efficacy with a >2% decrease in HbA1c levels and decreased



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidadeassinatura.camara.leg.br/?codArquivo=2322894>

fasting blood glucose levels (Figure 3, Table 3). The results of this study provide evidence supporting the use of insulin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

The majority of studies investigating insulin aspart involve a combined treatment approach with basal insulin. Current evidence supporting the use of insulin aspart as insulin therapy, in combination with metformin, for the treatment of type 2 diabetes mellitus is limited. A previous randomized, open-label, cross-over study recruiting 30 patients with type 2 diabetes, compared mealtime insulin aspart and human insulin in combination with metformin. Patients were assigned to a treatment group and switched to the alternate insulin following 90 days (12.9 weeks) of treatment. The study reported significantly decreased HbA1c and blood glucose area under the curve with insulin aspart compared to human insulin, with no significant change in HbA1c level detected in the human insulin treatment group¹¹. Our trial found comparably significant reductions in HbA1c and FPG changes from baseline for both Rapilin and NovoRapid treatment groups, supporting the findings of the previous study.

The most common adverse event associated with insulin therapy, including insulin aspart, is hypoglycemia^{6,15}. Hypoglycemia episodes were observed at comparable rates in the Rapilin and NovoRapid groups (Table 5). Unlike most previous studies of insulin aspart^{8,34,38}, this trial did not mandate basal insulin as a background medication, and only a small proportion of patients received basal insulin (insulin glargine) from week 12 of the study. This may be the reason for the lower overall rates of hypoglycemia reported in our study compared to most studies investigating insulin aspart^{8,34}. A large-scale noninterventional study reported reductions in the rates of hypoglycemic events in patients who switched from other insulin regimens to receiving insulin aspart¹². It may also have contributed to good compliance rates throughout the study, with the majority (>99%) of patients reporting drug use compliance of 80–120%. Subgroup analyses did not demonstrate differences between Rapilin and NovoRapid efficacy when used in combination with insulin glargine, but patient numbers in this sub-population were low.

Both Rapilin and NovoRapid were well tolerated, with the majority of adverse events classified as mild over 24 weeks of therapy (Table 5). There were no significant differences between the safety profile of Rapilin and the AE profile previously reported for NovoRapid in patients with type 2 diabetes mellitus^{6,15}. Common clinical adverse events related to the study drugs were observed in less than 5% of patients (Table 5), including palpebral edema, lower extremity edema, lumps in abdominal injection sites, and drug allergies. These are attributed to the permeability of blood vessels to insulin, the effects of insulin on subcutaneous fat, and patient characteristics³⁹. These findings support the results of a previous study comparing insulin aspart and human insulin in combination with metformin, which reported only mild hypoglycemic events with no difference between treatment groups¹¹.

Excessive production of antibodies against insulin affects its function, resulting in poor glycemic control, which is a safety concern for insulin preparations⁴⁰. Previous

studies of insulin aspart have confirmed that intracorporeal insulin antibodies are not significantly increased relative to those induced by human insulin^{41,42}. In this study, the positive rate of insulin-specific antibodies was comparable in the Rapilin and NovoRapid treatment groups.

One limitation of this study is that despite the original objective to recruit both patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, no patients with type 1 diabetes mellitus could be included as these patients need basal-bolus therapy³. Therefore, it was not feasible to recruit patients with type 1 diabetes who had not received insulin in the previous 6 months. An additional potential limitation of the study was the open-label design. To minimize the potential bias that this may have caused, the study investigated objective parameters as the primary efficacy endpoint and laboratory staff were blinded to treatment allocation. The 3:1 randomization ratio may be considered a limitation, but the reasoning behind this ratio was pragmatic and equivalence was still demonstrated. There was also a small, but statistically significant, imbalance in the gender ratio between treatment groups following randomization. However, the differences between treatment groups remained below the threshold for noninferiority when the covariance model was adjusted to include gender post-hoc, suggesting that imbalance did not have a substantial impact on the study results.

Conclusions

This multicenter, randomized, active-controlled, phase III confirmatory study, demonstrated that, in patients with type 2 diabetes mellitus, Rapilin is non-inferior compared to the reference insulin aspart formulation NovoRapid in terms of glycemic control, with similar safety and immunogenicity profiles.

Notes

- i. Rapilin is a registered trademark of Gan & Lee Pharmaceuticals Co Ltd, Beijing, China.
- ii. NovoRapid is a registered trademark of Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark.
- iii. Basalin is a registered trademark of Gan & Lee Pharmaceuticals Co Ltd, Beijing, China.
- iv. Abasaglar is a registered trademark of Eli Lilly and Boehringer Ingelheim,

Transparency

Declaration of funding

This research did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of financial/other relationships

Damei Wang is an employee of Gan & Lee Pharmaceuticals Co Ltd. Other authors declare no financial relationships. Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.



Author contributions

All authors contributed to the conception and design, analysis and interpretation of the data, and revising paper critically for intellectual content. Jun Yao and Xiaohui Guo also contributed to the drafting of the paper. All authors gave their final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgements

Authors would like to thank Dr. Michelle Mazuranic, Dr. Naveen Samuel, Dr. Jia Lu and Dr. Michael Wilson (Gan & Lee Pharmaceuticals USA Corp.), and Dr. Wei Chen (Gan & Lee Pharmaceuticals, China) for critical review, Editage (www.editage.cn) for English language editing, and Hannah Wedge and Hamidah Ahmed (integrated medhealth communication [IMC], London, UK) for editorial and writing support, funded by Gan & Lee Pharmaceuticals.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are openly available at <http://www.medresman.org.cn>.

References

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
- [2] Yiwei H. China's diabetes epidemic in charts CGTN.com: CGTN2019. [updated 14 November 2020; cited 2020 September 2, 2021]. Available from: <https://news.cgtn.com/news/2019-11-14/China-s-diabetes-epidemic-in-charts-LC60vrsOv6/index.html>.
- [3] American Diabetes Association (ADA). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl. 1):S98–S110.
- [4] Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2001;61(11):1625–1660.
- [5] Wu L, Zhao L, Su X, et al. Repaglinide-loaded nanostructured lipid carriers with different particle sizes for improving oral absorption: preparation, characterization, pharmacokinetics, and in situ intestinal perfusion. *Drug Deliv.* 2020;27(1):400–409.
- [6] U.S. Food and Drug Administration. NovoLog: full prescribing information. [cited 2020 Aug 26]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020986s0571bl.pdf2008.
- [7] Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55(3):199–203.
- [8] Hermansen K, Bohl M, Schioldan A. Insulin aspart in the management of diabetes mellitus: 15 years of clinical experience. *Drugs.* 2016;76(1):41–74.
- [9] Diabetes Branch of Chinese Medical Association 中国2型糖尿病防治指南 (2017 年版) <China type 2 diabetes prevention guidelines (2017 edition)> [Chinese]. *Chin J Diabetes Mellitus.* 2018;10(1):4–67.
- [10] Mbanya JC, Sandow J, Landgraf W, et al. Recombinant human insulin in global diabetes management – focus on clinical efficacy. *Eur Endocrinol.* 2017;13(1):21–25.
- [11] Pala L, Mannucci E, Dicembrini I, et al. A comparison of mealtime insulin aspart and human insulin in combination with metformin in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(1):132–135.
- [12] Randeree H, Liebl A, Hajjaji I, et al. Safety and effectiveness of bolus insulin aspart in people with type 2 diabetes: a achieve sub-analysis. *Diabetes Ther.* 2013;4(1):153–166.
- [13] Chlup R, Zapletalová J, Sečkař P, et al. Benefits of complementary therapy with insulin aspart versus human regular insulin in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(3):223–231.
- [14] Plum-Mörschel L, Uhrmacher E, Zijlstra E, et al. Proposed Biosimilar Gan & Lee Insulin Aspart (GL-ASP) shows Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Bioequivalence (BE) To US- And EUlicensed Insulin Aspart (ASP). EASD Virtual Meeting; 2021.
- [15] European Medicines Agency. NovoRapid: summary of product information. [cited 2020 Aug 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novorapid-epar-product-information_en.pdf2019.
- [16] Su L. Reducing the China “Drug Lag”: 2017 CFDA Metrics. [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/april-2018/reducing-the-china-drug-lag-2017-cfda-metrics/2018>.
- [17] Cai X, Shi L, Yang W, et al. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin treatment versus metformin treatment in Chinese population with type 2 diabetes. *J Med Econ.* 2019;22(4):336–343.
- [18] Endocrinology Branch of Chinese Medical Association 成人2型糖尿病胰岛素临床应用中国专家共识 <Chinese expert consensus on the clinical application of insulin in adult type 2 diabetes mellitus> [Chinese]. *Chin J Endocrinol Metab.* 2013;29(1):1–6.
- [19] Workgroup on Hypoglycemia ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American diabetes association workgroup on hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1245–1249.
- [20] International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0mmol/L (54mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American diabetes association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(1):155–157.
- [21] US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. 2008. [cited 2021 Feb 12]. Available from: <https://doplayer.net/5967402-Guidance-for-industry-diabetes-mellitus-developing-drugs-and-therapeutic-biologics-for-treatment-and-prevention.html>.
- [22] American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care.* 2016;39(1):S39–S46.
- [23] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:256–268.
- [24] Madsbad S. Impact of postprandial glucose control on diabetes related complications: how is the evidence evolving? *J Diabetes Complications.* 2016;30(2):374–385.
- [25] Shafie AA, Gupta V, Baabbad R, et al. An analysis of the short- and long-term cost-effectiveness of starting biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve people with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(2):319–327.
- [26] Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, et al. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2003;20(8):626–634.
- [27] Home PD, Hallgren P, Usadel KH, et al. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;71(2):131–139.
- [28] Cucinotta D, Caputo S, Mannucci E, et al. Safety and efficacy of insulin aspart and soluble human insulin in type 2 diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol.* 2012;37(4):357–366.
- [29] Heinemann L. Biosimilar insulin and costs: what can we expect? *J Diabetes Sci Technol.* 2015;10(2):457–462.
- [30] Ewen M, Joosse H-J, Beran D, et al. Insulin prices, availability and affordability in 13 low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health.* 2019;4(3):e001410–e001410.
- [31] European Medicines Agency. Insulin lispro Sanofi: summary of product characteristics. [cited 2020 Aug 26]. Available from:



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidadeassinatura.camara.leg.br/?podArquivo=202322894>

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulin-lispro-sanofi-epar-product-information_en.pdf2017.
- [32] U.S. Food and Drug Administration. ADMELOG: Full Prescribing Information. [cited 2020 Aug 26]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209196s000lbl.pdf2017.
- [33] European Medicines Agency. Insulin aspart Sanofi: summary of product information. [cited 2020 Aug 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulin-aspart-sanofi-epar-product-information_en.pdf2020.
- [34] Garg SK, Wernicke-Panten K, Wardecki M, et al. Efficacy and safety of insulin aspart biosimilar SAR341402 versus originator insulin aspart in people with diabetes treated for 26 weeks with multiple daily injections in combination with insulin glargine: a randomized Open-Label trial (GEMELLI 1). *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(2):85–95.
- [35] European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, draft January 2018 [cited 2021 Feb 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf.
- [36] Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: the onset 7 trial. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1255–1262.
- [37] Ma RCW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China. *Diabetologia.* 2018;61(6):1249–1260.
- [38] Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, et al. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(10):1389–1396.
- [39] Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(10):661–667.
- [40] Klingensmith G. Insulin antibodies—are they still with us? Do they matter? *Pediatr Diabetes.* 2011;12(2):75–77.
- [41] Lindholm A, Jensen L, Home P, et al. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(5):876–882.
- [42] Atkinson M, Eisenbarth G. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet.* 2001;358(9277):221–229.





Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

NOTA INFORMATIVA Nº 9/2023-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Trata-se de informações acerca da aquisição, distribuição e dispensação de insulina análoga de ação rápida no âmbito do Ministério da Saúde.

2. **CONTEXTUALIZAÇÃO**

2.1. Na Diabetes Mellito Tipo 1 (DM1) há falha na produção de insulina, que é um tipo de proteína responsável pelo armazenamento de fontes de energia em células específicas do corpo, com influência direta no crescimento das células e metabolismo do organismo. Assim, a falta de insulina causa um distúrbio metabólico devido aos níveis elevados de glicose no sangue, chamado de hiperglicemia. O principal objetivo no tratamento da DM1 é normalizar os níveis de glicemia e reduzir os riscos de complicações, a partir de um tratamento individualizado, monitoramento da glicose no sangue e ações de educação em saúde^{[1][2][3]}.

2.2. Diversos tipos de insulina estão disponíveis para o tratamento da DM1, incluindo as insulinas humanas e as análogas, que podem ser utilizadas em esquema de uso basal (para manutenção dos níveis de glicose sanguínea dentro do limite de normalidade ao longo do dia) ou prandial (para manutenção dos níveis de glicose sanguínea dentro do limite de normalidade no período de alimentação). As insulinas de ação prandial, as quais incluem lispro, asparte, glulisina e regular, são administradas nas refeições ou quando há necessidade de rápida correção dos níveis de glicose no sangue^[4].

2.3. A tecnologia incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Portaria SCTIE/MS nº 10, de 21 de fevereiro de 2017^[5], foi a insulina análoga de ação rápida, que abrange as substâncias descritas como listro, asparte e glulisina. As insulinas análogas de ação rápida estão preconizadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DM1, publicado por meio da Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 17, de 12 de novembro de 2019^{[6][7]}.

3. **ANÁLISE DO CENÁRIO**

3.1. **DOS ÚLTIMOS PROCESSOS AQUISITIVOS**

3.1.1. A Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SECTICS/MS) tem realizado os processos aquisitivos de insulina análoga de ação rápida para atendimento do SUS desde 2018. Desde então, diversas aquisições já foram realizadas. Em relação aos últimos processos de aquisição, tanto os pregões realizados em 23/08/2022 quanto em 13/02/2023 tiveram resultados fracassados por ausência de propostas (licitações desertas).

3.1.2. Após questionamentos deste Ministério da Saúde às empresas produtoras destes medicamentos com registro no país, foram informados uma série de motivos pela ausência na participação dos pregões: (i) restrição na capacidade de fabricação do produto, (ii) redução mundial do



fornecedor da caneta aplicadora, (iii) preço de referência abaixo do esperado e (iv) risco de não conseguir atender a quantidade de canetas necessárias para atendimento da população.

3.1.3. Em busca de outras alternativas possíveis para abastecimento da rede, este Ministério contatou a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) para verificar possibilidade de auxílio para aquisição internacional. Em 09/03/2023, a OPAS informou que está buscando potenciais fornecedores, uma vez que vários países da América Central e Equador também relataram problemas de fornecimento. Diante do cenário apresentado, este Ministério lançou um conjunto de medidas para garantia do fornecimento de análogos de insulina de ação rápida no SUS, as quais serão apresentadas no tópico 4.

3.2. DO ABASTECIMENTO

3.2.1. Foi realizada a distribuição de insulina análoga de ação rápida por este Ministério para abastecimento de todas as Unidades Federativas relacionadas ao 1º trimestre de 2023.

3.2.2. Após o abastecimento, o estoque remanescente foi distribuído de forma equitativa a todos os estados, permitindo o abastecimento da rede até o final do mês de abril/2023, considerando os dados de estoques das Secretarias Estaduais de Saúde informados em fevereiro.

4. MEDIDAS PARA GARANTIA DO ABASTECIMENTO

Este Ministério, conjuntamente com a representação dos gestores estaduais e municipais, tem lançado cinco estratégias para garantia da assistência aos usuários que utilizam a insulina análoga de ação rápida.

4.1. AQUISIÇÃO DE INSULINA DE FORMA EMERGENCIAL

4.1.1. Esta Coordenação-Geral está em processo aquisitivo de caráter emergencial com a participação de empresas estrangeiras, nos termos da RDC nº 203/2017^[8], com o objetivo de evitar novos fracassos, para atendimento da demanda por 180 (cento e oitenta dias). Informa-se que o referido processo emergencial se encontra, atualmente, em fase de qualificação técnica, ou seja, avaliação dos documentos enviados pelas empresas.

4.2. LEVANTAMENTO DOS ESTOQUES DE INSULINA DAS SECRETARIAS DE SAÚDE DOS ESTADOS E DO DISTRITO FEDERAL

4.2.1. Em reunião do Grupo de Trabalho formado pelo Ministério da Saúde, Conass e Conasems, realizada em 13/03/2023, ocorreu a apresentação das dificuldades de aquisição das insulinas análogas de ação rápida no âmbito do SUS por parte do Ministério da Saúde. Como encaminhamento, o Conass ficou responsável pelo levantamento do estoque de insulinas análogas de ação rápida nas Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal e posterior compartilhamento das informações com o Grupo de Trabalho para maiores discussões.

4.3. REALIZAÇÃO DO PREGÃO DE INSULINA ANÁLOGA DE AÇÃO RÁPIDA POR FRASCO

4.3.1. Os processos aquisitivos de insulina análoga de ação rápida realizados pelo Ministério da Saúde nos últimos anos foram realizados considerando a unidade de fornecimento - caneta de 3 mL. Diante das dificuldades apresentadas na aquisição das insulinas análogas de ação rápida, uma das alternativas propostas para evitar o desabastecimento do produto farmacêutico na Rede é a aquisição de frascos de insulina análoga de ação rápida, de forma excepcional.

4.3.2. Ressalta-se que essa alternativa de distribuição apenas será considerada caso as tratativas de aquisição de caneta de 3 mL não tenham resultados positivos para atendimento da Rede-SUS.



4.4. ALTERAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE INSULINA ANÁLOGA DE AÇÃO RÁPIDA DO GRUPO 1A PARA GRUPO 1B NA TABELA DO SUS

4.4.1. Uma das medidas para garantia do abastecimento trata-se da possibilidade de que Estados possam adquirir o medicamento, caso seja possível, com posterior ressarcimento por este Ministério, devido à eventuais disponibilidades do medicamento em empresas e distribuidoras localizadas em diferentes regiões do país.

4.4.2. Assim, haverá alteração do valor ambulatorial no procedimento de insulina - 06.04.78.001-0 - INSULINA ANÁLOGA DE AÇÃO RÁPIDA 100 UI/ML (TUBETES DE 3ML) - na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

4.5. PROPOSTA DE SUBSTITUIÇÃO DA INSULINA ANÁLOGA DE AÇÃO RÁPIDA PELA INSULINA REGULAR

4.5.1. Atualmente, o PCDT de DM1 indica o uso da insulina humana de curta ação (regular) ou dos análogos de insulina de ação rápida (lispro, asparte e glulisina).

4.5.2. Caso todas as propostas de aquisição acima relatadas não sejam exitosas ou exijam maior tempo de execução, poderá ser considerada a substituição da insulina análoga de ação rápida pela insulina regular.

4.5.3. Ressalta-se que o Ministério da Saúde tem realizados todos os esforços necessários para o abastecimento regular das insulinas análogas, considerada a principal alternativa para os pacientes que apresentam controle glicêmico insatisfatório em uso de outras insulinas.

4.5.4. Sendo assim, caso ocorra a falta eventual e temporária de insulina análoga de ação rápida, será disponibilizada a insulina regular necessária para o atendimento da Rede, com orientações acerca da troca, tanto para os profissionais de saúde como para os pacientes, e com o devido acompanhamento pela equipe de saúde.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1. Esta Nota Informativa contextualiza a respeito da situação do abastecimento dos análogos de insulina de ação rápida distribuídas no âmbito do SUS, para que gestores, profissionais de saúde e usuários possuam conhecimento das dificuldades enfrentadas para regular o atendimento aos usuários do medicamento.

5.2. Destaca-se que o Ministério da Saúde, juntamente com Conass e Conasems, estão realizando todos os esforços possíveis para garantir o abastecimento regular de análogos de insulina de ação rápida no país. Entretanto, tal risco de desabastecimento originou-se por motivos que fogem da administração deste Ministério, devido à dificuldade produtiva e de fornecimento das empresas farmacêuticas que possuem registro de comercialização no Brasil.

5.3. Desta forma estão em execução distintas estratégias para garantia de abastecimento de insulinas análogas de ação rápida, as quais serão atualizadas conforme o êxito das ações executadas.

Atenciosamente,

ROBERTO EDUARDO SCHNEIDERS
Coordenador-Geral



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

http://de.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=35419698&infra_si... 3/4

<http://infoteleg-autenticidade-assinatura.camara.deputados.gov.br/> SEI 25506-074724/2023-15 / pg. 24

2322894

De acordo,

MARCO AURÉLIO PEREIRA
Diretor

- [1] Haak T et al. Therapy of Type 1 Diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(S 01):S27-S38.
- [2] Sociedade Brasileira de Diabetes. DIRETRIZES Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad Editora científica. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso 20 Mar 2023.
- [3] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2019 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2019;37(1):11-34.
- [4] Janež A et al. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. Diabetes Ther. 2020 Feb;11(2):387-409.
- [5] Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 10, de 21 de fevereiro de 2017. Torna pública a decisão de incorporar insulina análoga de ação rápida para o tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_insulinas_diabetestipo1_final.pdf. Acesso 20 Mar 2023.
- [6] Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 17, de 12 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 1. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-pcdt-diabete-melito-1.pdf>. Acesso 20 Mar 2023.
- [7] World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification (ATC). Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/. Acesso 20 Mar 2023.
- [8] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 203, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa. Disponível em: https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/31718805/do1-2018-07-17-resolucao-rdc-n-203-de-26-de-dezembro-de-2017--31718795. Acesso 20 Mar 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Roberto Eduardo Schneiders, Coordenador(a)-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**, em 03/04/2023, às 20:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marco Aurelio Pereira, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 03/04/2023, às 21:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0032798926** e o código CRC **D8AFF54F**.

Brasília, 03 de abril de 2023.

Referência: Processo nº 25000.044600/2023-13

SEI nº 0032798926

Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CGCEAF
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

http://se.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=35419698&infra_si... 4/4



CÂMARA DOS DEPUTADOS
Primeira-Secretaria

Ofício 1ªSec/RI/E/nº 220

Brasília, 24 de julho de 2023.

A Sua Excelência a Senhora
NÍSIA TRINDADE
Ministra de Estado da Saúde

Assunto: **Requerimento de Informação**

Senhora Ministra,

Nos termos do art. 50, § 2º, da Constituição Federal, encaminho a Vossa Excelência cópia(s) do(s) seguinte(s) Requerimento(s) de Informação:

PROPOSIÇÃO	AUTOR
Requerimento de Informação nº 1.397/2023	Deputado Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 1.401/2023	Deputada Adriana Ventura e outros
Requerimento de Informação nº 1.403/2023	Deputada Tabata Amaral e outros
Requerimento de Informação nº 1.404/2023	Deputado Delegado Paulo Bilynskyj
Requerimento de Informação nº 1.405/2023	Deputado Delegado Paulo Bilynskyj
Requerimento de Informação nº 1.406/2023	Deputada Duda Salabert e outros
Requerimento de Informação nº 1.419/2023	Deputado Daniel Soranz
Requerimento de Informação nº 1.421/2023	Deputada Rosângela Moro
Requerimento de Informação nº 1.473/2023	Deputado Amom Mandel
Requerimento de Informação nº 1.474/2023	Deputado Amom Mandel
Requerimento de Informação nº 1.478/2023	Deputado Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 1.479/2023	Deputado Zé Vitor
Requerimento de Informação nº 1.480/2023	Deputada Fernanda Pessoa
Requerimento de Informação nº 1.481/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.482/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.483/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.484/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.485/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.486/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.487/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.488/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.489/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.490/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.491/2023	Deputada Antônia Lúcia

- NOTA: os Requerimentos de Informação, quando de autorias diferentes, devem ser respondidos separadamente.

/DFO





CÂMARA DOS DEPUTADOS
Primeira-Secretaria

Ofício 1ªSec/RI/E/nº 220

Brasília, 24 de julho de 2023.

Requerimento de Informação nº 1.492/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.493/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.494/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.495/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.496/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.497/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.498/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.499/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.500/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.501/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.502/2023	Deputada Antônia Lúcia
Requerimento de Informação nº 1.504/2023	Deputado Messias Donato
Requerimento de Informação nº 1.506/2023	Deputado Célio Studart
Requerimento de Informação nº 1.511/2023	Comissão de Fiscalização Financeira e Controle
Requerimento de Informação nº 1.512/2023	Deputada Rosângela Moro
Requerimento de Informação nº 1.526/2023	Deputado Diego Garcia
Requerimento de Informação nº 1.580/2023	Deputado Kim Kataguri
Requerimento de Informação nº 1.584/2023	Deputado Capitão Alberto Neto

Por oportuno, solicito, na eventualidade de a informação requerida ser de natureza sigilosa, seja enviada também cópia da decisão de classificação proferida pela autoridade competente, ou termo equivalente, contendo todos os elementos elencados no art. 28 da Lei nº 12.527/2011 (Lei de Acesso à Informação), ou, caso se trate de outras hipóteses legais de sigilo, seja mencionado expressamente o dispositivo legal que fundamenta o sigilo. Em qualquer caso, solicito ainda que os documentos sigilosos estejam acondicionados em invólucro lacrado e rubricado, com indicação ostensiva do grau ou espécie de sigilo.

Atenciosamente,

Deputado LUCIANO BIVAR
Primeiro-Secretário

- NOTA: os Requerimentos de Informação, quando de autorias diferentes, devem ser respondidos separadamente.

/DFO



Documento assinado por: Dep. LUCIANO BIVAR
Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

Código digital de segurança: 2023-FKJZ-SHNO-CYOS-BIOF

<https://infoleg-autenticidadeassinatura.camara.leg.br/ToolArquivamento-2322894>

Anexo Ofício 1ªSec/RI/E nº 220 (0033104410)

SEI 25000.074724/2023-15 / pg. 27

2322894



REQUERIMENTO DE INFORMAÇÃO Nº
(Do Sr. Capitão Alberto Neto)

Requer da Excelentíssima Ministra da Saúde, Sr.^a Nísia Trindade, informações sobre os baixos estoques de insulina e a eficácia do produto comprado de forma emergencial.

Senhor Presidente,

Com fundamento no art. 50, § 2º, da Constituição Federal, combinado com os arts. 115 e 116 do Regimento Interno da Câmara dos Deputados requero seja encaminhado Requerimento de Informação, a respeito dos baixos estoques de insulina e a eficácia do produto comprado de forma emergencial, nos seguintes termos:

- 1) O Ministério da Saúde reconheceu publicamente que enfrenta problemas para abastecer os estoques de insulina da rede pública. Qual o real motivo para o desabastecimento?
- 2) Mesmo possuindo registro em países com agências regulatórias integrantes do ICH (International Council for Harmonisation), como é o caso fabricante chinesa Gan & Lee, especialistas afirmam que faltam informações a respeito da insulina recém comprada e que não foi possível atestar, no Brasil, a sua segurança e a eficácia. O Ministério realmente acredita que a saúde dos pacientes com diabetes não está sendo colocada em risco, já que não é possível verificar a qualidade da insulina estrangeira?
- 3) Na ocorrência de efeitos não esperados em relação à medicação, como os pacientes devem proceder? O Ministério se responsabilizará caso aconteça algum efeito colateral?





4) O Ministério da Saúde informou que a quantidade encomendada será suficiente para atender mais de 67 mil pacientes no país e que mantém contato com a empresa fornecedora para que a entrega possa ser antecipada. Por outro lado, a Sociedade Brasileira de Diabetes afirma que há aproximadamente 568 mil pessoas com diabetes tipo 1 no Brasil e que a estimativa é que 420 mil pacientes com a doença sejam atendidos pelo SUS. A entidade projeta que as insulinas de fabricação chinesa serão suficientes para atender a demanda por um período de três a quatro meses, considerando o histórico da demanda. Já existe um planejamento para não acontecer um novo desabastecimento?

Justificação

Segundo publicação da CNN, o Ministério da Saúde adquiriu cerca de 1,3 milhão de canetas de insulina análoga de ação rápida de forma emergencial sob o argumento de baixos estoques. O item é utilizado por pacientes com diabetes tipo 1 para estabilização do índice de glicemia no sangue.¹

A compra foi formalizada no último dia 9 e faz parte de uma série de medidas adotadas para evitar o desabastecimento do Sistema Único de Saúde (SUS), que fornece os insumos aos brasileiros em tratamento para a doença.

Conforme a publicação, o Ministério de forma emergencial, abriu um pregão sem licitação e adquiriu pouco mais de 1,3 milhão de tubetes de insulina da fabricante chinesa Gan & Lee. Este produto não é registrado no Brasil e não conta com a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Em contrapartida, possui registro em países com agências regulatórias integrantes do ICH (International Council for Harmonisation), como é o caso da China. Em casos de emergência, a Anvisa permite que o governo recorra a produtos com registro do ICH.

¹ <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/saude-compra-insulina-de-fabricante-sem-registro-na-anvisa-para-garantir-tratamento-pelo-sus/>





Câmara dos Deputados
Gabinete do Deputado Capitão Alberto Neto

Porém, a coordenadora do Departamento de Saúde Pública da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Karla Madeira, que acompanha de perto o caso e já participou de reuniões com órgãos públicos e fabricantes, afirmou que não foi possível atestar, no Brasil, a segurança e a eficácia da insulina produzida pela Gan & Lee. A especialista alega que não conseguiram identificar estudos comparativos do ponto de vista farmacológico e nem do ponto de vista clínico. Essas são recomendações para qualquer medicamento biosimilar.

Portanto, sendo a fiscalização uma das funções típicas do legislador, faz-se necessária a aprovação deste requerimento de informações para obtenção de dados suficientes a respeito da atuação do Poder Executivo, a fim de se assegurar a efetividade das leis ou, se assim for necessário, tomar medidas para que sejam implementadas de forma eficiente e transparente.

Termos em que, pede deferimento.

Brasília, 24 de Maio de 2023.

CAPITÃO ALBERTO NETO
Deputado Federal / PL-AM

Apresentação: 24/05/2023 19:18:30.790 - MESA

RIC n.1478/2023



Autenticidade eletrônica: <https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/> (0055881423)

Para verificar a assinatura, acesse <https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/> (0055881423)

Requerimento de Informação 1478/2023 (0055881423)

SEI 25000.074724/2023-15 / pg. 30



232180114275200*