

**Posicionamento Oficial SBD**

**nº 04/2020**

**PERFIL TERAPÊUTICO DA INSULINA  
PARA INALAÇÃO DE AÇÃO RÁPIDA PARA  
MELHORAR O CONTROLE GLICÊMICO EM  
PACIENTES ADULTOS**

**SBD**  
SOCIEDADE  
BRASILEIRA DE  
DIABETES

---

---

Perfil Terapêutico da Insulina para Inalação de Ação Rápida para Melhorar o Controle  
Glicêmico em Pacientes Adultos

COORDENAÇÃO MÉDICA:

**Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz – CREMESP: 24.736**

Pesquisador Principal do Centro de Pesquisas Clínicas (CPclin)  
Presidente da Comissão de Pesquisa da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)  
Membro Titular do Comitê Intersetorial de Ciência e Tecnologia do Conselho Nacional de Saúde

EDITORES MÉDICOS:

**Dra. Denise Reis Franco – CREMESP: 54.481**

Endocrinologista – Formação e Mestrado pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)  
Pesquisadora do Centro de Pesquisas Clínicas (CPclin/DASA), São Paulo  
Coordenadora do Departamento de DM1 Adultos e Diretora da ADJ Diabetes Brasil

**Dr. Marcio Krakauer – CREMESP: 72.923**

Endocrinologista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)  
Pesquisador Principal de Diabetes e Metabolismo do *Science Valley Research Institute*  
Coordenador do Departamento de Saúde Digital, Tecnologia e Telemedicina da SBD – Gestão 2020-2021

**Dr. Mauro Scharf – CRM-PR: 13.009**

Fundador e Pesquisador Clínico do Centro de Diabetes de Curitiba  
Chefe do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Nossa Senhora das Graças de Curitiba

COORDENAÇÃO EDITORIAL:

**Dr. Augusto Pimazoni Netto – CREMESP 11.970**

Doutor em Ciências (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)  
Coordenador do Grupo de Educação e Controle do Diabetes do  
Hospital do Rim da Unifesp

## Sumário

- 5 -

**PREFÁCIO**

- 6 -

**O RACIONAL DA UTILIZAÇÃO DA ROTA PULMONAR PARA NOVAS DROGAS**

- 8 -

**EFEITOS DA INSULINA NO PULMÃO**

- 10 -

**DIFERENÇAS ENTRE A IT AFREZZA® E OUTRAS INSULINAS INALÁVEIS**

- 11 -

**FARMACOCINÉTICA (PK) E FARMACODINÂMICA (PD) DA AFREZZA®**

- 12 -

**OS INALADORES E OS ESTUDOS DE AFREZZA®**

- 13 -

**ESTUDOS DE FASE 1 (ESTUDO 176 E ESTUDO 177)**

- 14 -

**ESTUDOS PIVOTAIS DE FASE 3 (ESTUDO 171 E ESTUDO 175)**

- 14 -

**CARACTERÍSTICAS DO INALADOR GEN2**

- 15 -

**CORRELAÇÃO ENTRE INSULINA INALADA E ANÁLOGO  
RÁPIDO DE INSULINA SUBCUTÂNEA**

- 16 -

**ESTUDOS DE FASE 3 REALIZADOS COM AFREZZA®**

- 20 -

**INDICAÇÕES**

- 20 -

**CONTRAINDICAÇÕES**

- 21 -

**QUESTÕES GERAIS E LIMITAÇÕES DE USO**

- 22 -

**CONCLUSÕES GERAIS**

- 23 -

**REFERÊNCIAS**

## **PREFÁCIO**

A deficiência funcional das células beta é o motivo fundamental que determina o aparecimento do diabetes nas suas diferentes formas. Pode ser provocada por uma ação imunomediada como no diabetes tipo 1 (DM1) ou metabolicamente mediada como no diabetes tipo 2 (DM2), mas está universalmente presente nas diversas formas de diabetes. A depender da intensidade da deficiência de secreção de insulina, a terapia com insulina será necessária desde o diagnóstico (DM1) ou se torna necessária ao longo da evolução da doença (DM2). Assim, a terapia insulínica continua sendo objeto de grande interesse, tanto na pesquisa básica quanto na clínica.

A ciência continua a buscar insulinas de ação basal cada vez mais longa e de ação prandial de efeito cada vez mais rápido, de modo a permitir um tratamento cada vez mais próximo de mimetizar a secreção fisiológica da insulina endógena.

A tarefa de conseguir atingir as metas de controle de uma glicemia de jejum próximo do normal e um controle da glicemia pós-prandial que permita o paciente passar pelo menos 70% do tempo com a glicemia entre 70 e 180 mg%, com A1c <7% e sem hipoglicemia é facilitada com o uso das novas insulinas. No entanto, continua sendo necessário que tanto o médico quanto o paciente tenham conhecimento do perfil de ação da(s) insulina(s) e clareza dos objetivos terapêuticos, dos algoritmos de titulação e das técnicas de monitorização da glicemia, para que a terapia insulínica atinja os seus objetivos.

### **Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz**

Pesquisador Principal do Centro de Pesquisas Clínicas (CPclin)

Presidente da Comissão de Pesquisa da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Membro Titular do Comitê Intersetorial de Ciência e Tecnologia do Conselho Nacional de Saúde

## O racional da utilização da rota pulmonar para novas drogas

A via de administração pulmonar de medicamentos é amplamente utilizada para o tratamento da asma e outras doenças pulmonares. É fato que a grande área de superfície altamente absorvente do pulmão pode ser usada para entrega sistêmica de proteínas como a insulina e outras drogas, de forma rápida, previsível e não invasiva.<sup>1-3</sup>

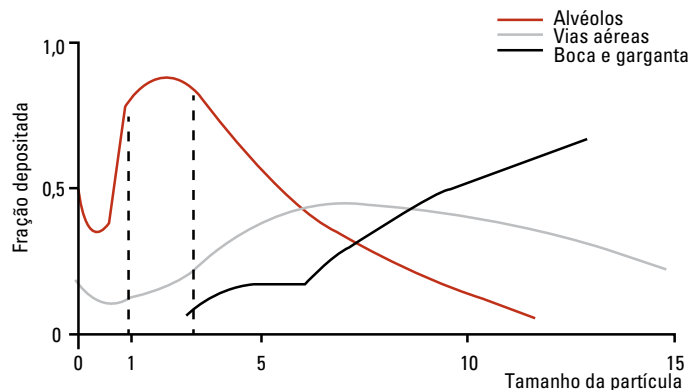
Novos sistemas de entrega dotados de eficiência e reprodutibilidade estão constantemente sendo desenvolvidos e aperfeiçoados e são testados em ensaios clínicos exigidos pelas agências regulatórias.<sup>4,5</sup>

Drogas de diversos pesos moleculares que eram previamente administradas por injeção estão sendo testadas pela via de inalação para proporcionar um início de ação mais rápido e não invasivo ou para melhorar a ação terapêutica das drogas que atuam no pulmão.<sup>3</sup>

Desde o início do uso clínico da insulina, houve tentativas de utilizá-la de outras formas que não a injetável. De fato, já em 1925 foi conduzido o primeiro estudo com insulina administrada por inalação. Esse ensaio e todos os que o sucederam até os anos 1990 foram malsucedidos.<sup>5</sup> A razão principal para esse insucesso é que foram utilizados inaladores desenvolvidos para o tratamento de doenças brônquicas (asma, por exemplo), os quais, portanto, conseguiam impulsionar as partículas de insulina apenas até os bronquíolos, e não até os alvéolos, onde a insulina é absorvida.<sup>4</sup>

Na realidade, a biodisponibilidade da insulina administrada por via inalatória depende de que a insulina seja dispersa em partículas que tenham um tamanho tal que o fluxo de ar obtido com o uso do inalador seja capaz de depositá-las nos alvéolos. Partículas maiores se depositarão nos brônquios e as menores ficarão flutuando nos alvéolos e serão eliminadas com o ar expirado.<sup>4,5</sup> (Figura 1)

**Figura 1. O local de deposição das partículas de insulina depende do fluxo de ar imposto pelo inalador e do tamanho das partículas de insulina**



A deposição eficiente da insulina no alvéolo depende do(a):

Velocidade do fluxo  
Tamanho das partículas

Se a partícula for grande, deposita-se no trato respiratório

Se for pequena demais, é exalada novamente

Tamanho ideal = entre 1 e 3 µm

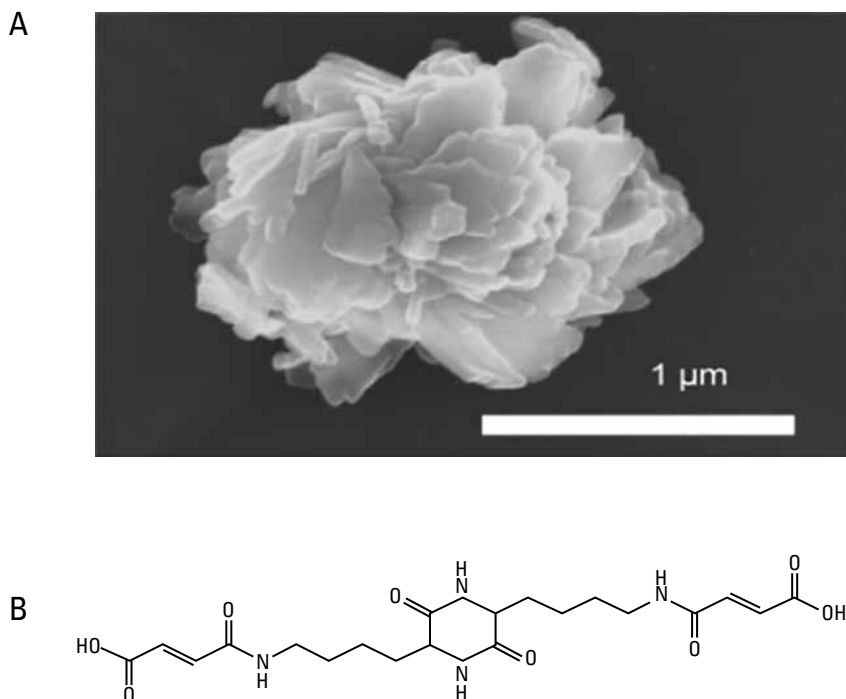
Adaptada de: Byron PR. J Pharm Sci. 1986;75(5):433-8.<sup>4</sup>

Desse modo, o sucesso da terapia com a insulina inalatória necessitou do desenvolvimento tanto de uma preparação da insulina em partículas de tamanho e solubilidade adequados quanto de um inalador apropriado.<sup>5</sup>

Nesse contexto, foi desenvolvida a insulina Afrezza® (IT – Insulina Technosphere®), com a tecnologia denominada Technosphere®. A plataforma tecnológica da Technosphere® é baseada em partículas (**Figura 2**) formadas pela automontagem de cristais de fumaril dicetopiperazina (FDKP), um novo excipiente inerte.<sup>6,7</sup> O diâmetro mediano das partículas primárias é de aproximadamente 2 a 2,5 µm, e o diâmetro aerodinâmico medido com um impactador em cascata de Andersen também é de 2 a 2,5 µm.<sup>7</sup> As partículas da Technosphere® têm alta porosidade interna e alta área superficial para a adsorção de proteínas ou de outras substâncias medicamentosas.<sup>7</sup> Em uma reação controlada, as partículas de Technosphere® se agregam à insulina em pó.<sup>7</sup> O resultado dessa reação consiste em adsorção da insulina nas partículas da Technosphere® com uma faixa de tamanho apropriada para a administração de medicamentos nas áreas mais profundas do pulmão e o consequente atingimento dos alvéolos.<sup>7</sup>

Ao chegar aos alvéolos, em contato com o PH de 7,4, a Technosphere® se desagrega instantaneamente, liberando a insulina. Para que a Insulina Technosphere® fosse eficazmente levada ao alvéolo pulmonar, foi necessário, portanto, desenvolver um inalador específico para o produto. Desse modo, a inovação tecnológica consiste no conjunto Technosphere® e inalador, e é esse conjunto que deve ser submetido à aprovação regulatória.<sup>7</sup>

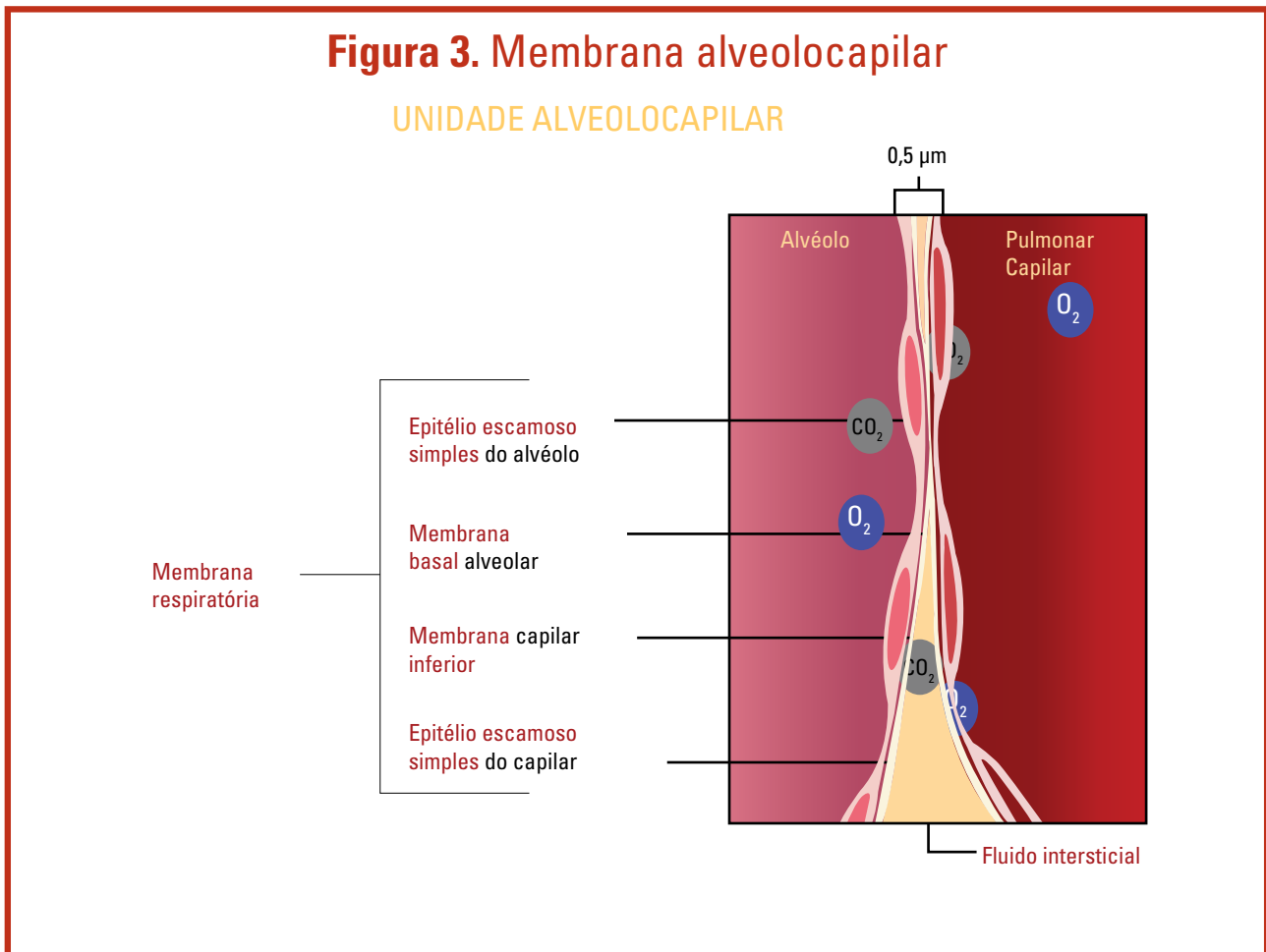
**Figura 2.** Fórmula do excipiente fumaril dicetopiperazina (FDKP) e a partícula do cristal de Technosphere®



Adaptada de: Angelo R, et al. *J Diabetes Sci Technol.* 2009 May 1;3(3):545-54.<sup>7</sup>

### Efeitos da insulina no pulmão

Do ponto de vista anatômico, a membrana alveolocapilar é um local ideal para trocas entre o ambiente externo e o compartimento sanguíneo, pois possui uma grande superfície (100 a 120 m<sup>2</sup> no lado alveolar e 70 a 80 m<sup>2</sup> no lado capilar), é muito fina ( $\leq 2 \mu\text{m}$ ) e tem ventilação abundante de um lado (6 a 7 L/min) e vascularização abundante do outro (aproximadamente 5 L/min).<sup>3</sup> (Figura 3)



O tecido pulmonar possui um baixo componente enzimático (em particular poucas peptidases) com praticamente nenhuma depuração mucociliar.<sup>2-4</sup> Do ponto de vista estrutural, as várias camadas a serem cruzadas são sucessivamente:

- a) **Surfactante:** camada fosfolipídica monomolecular com propriedades de superfície ativa que tendem a bloquear a dissolução de partículas sólidas devido à sua capacidade de agregação;<sup>3</sup>
- b) **Camada fluida:** imediatamente abaixo do surfactante, cuja composição (rica em potássio, pobre em proteínas) é muito diferente do muco brônquico, mas cujo papel no destino das moléculas inaladas está apenas se tornando conhecido;<sup>3</sup>

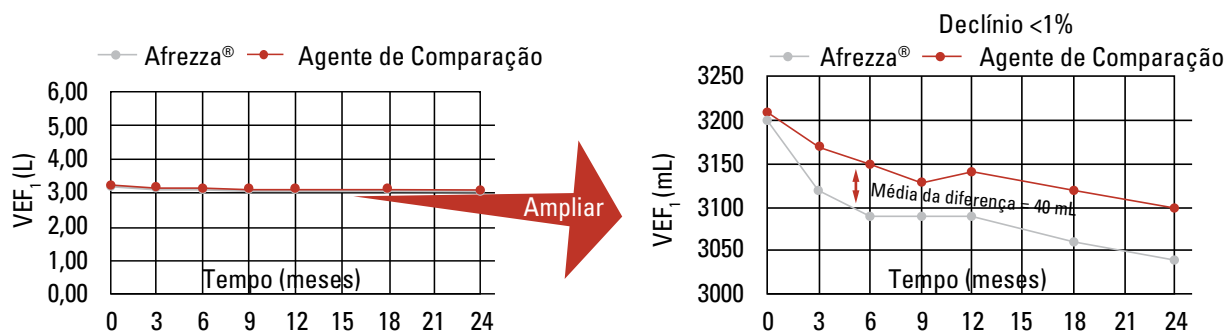


- c) **Epitélio alveolar:** composto por uma única camada de células grandes e finas do tipo 1 e células pequenas e compactas do tipo 2; aproximadamente cem células revestem cada alvéolo. Esse epitélio alveolar constitui 90% da barreira ao transporte alveolar;<sup>3</sup>
- d) **Membrana basal:** composta por uma fina matriz extracelular fibrosa na camada intersticial, atua como um filtro rígido, mas não parece ser uma barreira significativa ao transporte e absorção de moléculas;<sup>3</sup>
- e) **Endotélio vascular:** composto por uma única camada de células na origem dos capilares pulmonares. Essa estrutura é considerada muito mais permeável às proteínas do que o epitélio alveolar.<sup>3</sup>

A espessura total dessas camadas sobrepostas normalmente não excede 2  $\mu\text{m}$ .<sup>3</sup> (Figura 3)

A insulina é dotada de efeito vasodilatador e sua presença no espaço alveolocapilar pode, em virtude desse efeito no capilar pulmonar, aumentar a quantidade de líquido intersticial nesse espaço, causando uma pequena alteração das provas de função pulmonar, principalmente do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), que se observa logo no início do uso da insulina inalável.<sup>8</sup> (Figura 4)

**Figura 4. Alteração da VEF<sub>1</sub> pelo uso da insulina inalável ao longo de dois anos**



- Nos estudos clínicos (com duração de até 2 anos), os pacientes tratados com Afrezza® apresentaram uma redução adicional de 40 mL no VEF<sub>1</sub>, a partir do início do tratamento, em comparação com os pacientes que receberam os tratamentos com agentes de comparação.
- Os efeitos de Afrezza® sobre a função pulmonar para um tratamento com duração maior que 2 anos não foram estabelecidos.

Adaptada de: Mikhail N. Curr Drug Saf. 2017;12(1):27-31.<sup>9</sup> Oldham PD. Decline of FEV1. Thorax. 1987;42(3):161-4.<sup>10</sup> Davis WA, et al. Diabetes Care. 2004;27(3):752-7.<sup>11</sup>

Essa alteração é discreta, em torno de 40 mL (diminuição de aproximadamente 1%), e não progressiva ao longo de dois anos de observação.<sup>12</sup>

Sabe-se que, a partir dos 25 anos de idade, indivíduos saudáveis têm um declínio anual em torno de 35 mL no VEF<sub>1</sub>. As pessoas com *diabetes mellitus* (DM) têm em média um declínio anual do VEF<sub>1</sub> em torno de 71 mL, provavelmente devido a um certo grau de microangiopatia pulmonar.<sup>13</sup>

Por não ser progressiva, essa diminuição da VEF<sub>1</sub> com o uso da insulina inalável é considerada sem importância clínica. No entanto, é indicada a realização da espirometria no início do tratamento para afastar a existência de patologia pulmonar, bem como sua realização periódica para acompanhamento.<sup>14</sup>

### Diferenças entre a IT Afrezza® e outras insulinas inaláveis

Diversas insulinas inalatórias foram desenvolvidas no passado, entre as quais uma chegou ao mercado – a Exubera®. A principal diferença entre a Afrezza® e as demais insulinas é o menor tamanho da partícula inalada.<sup>15</sup>

Durante o desenvolvimento da Exubera®, já se notava que a glicemia de jejum das pessoas que haviam utilizado a insulina inalável antes do jantar na noite anterior era consistentemente menor do que a das pessoas que haviam utilizado a insulina prandial injetável. Esse fato chamou a atenção das autoridades regulatórias, que solicitaram estudos para verificar se a Exubera® não se acumulava nos brônquios e se era lentamente absorvida durante a noite, levando a uma menor glicemia de jejum no dia seguinte.<sup>15</sup>

Esses estudos demonstraram que, de fato, as partículas de Exubera®, em virtude do seu tamanho, se acumulavam no trato respiratório, de tal modo que a concentração de insulina no lavado brônquico realizado 12 horas após a última inalação era centenas de vezes maior que nas pessoas que haviam recebido a insulina injetável.<sup>15</sup>

Com a Afrezza®, estudos semelhantes comprovaram cabalmente que não ocorria esse acúmulo, minimizando o potencial risco de um eventual efeito mitogênico no pulmão. A captação de insulina na corrente sanguínea com a IT é mais rápida do que a de qualquer outra insulina aprovada. O FDKP absorvido não é metabolizado e é excretado de forma inerte principalmente pelos rins. A Afrezza® fica rapidamente disponível na corrente sanguínea, e isso ficou amplamente demonstrado nos estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.<sup>12</sup>

Além disso, o inalador da Exubera®, com quase 10 polegadas de altura, era simplesmente grande demais para os pacientes o transportarem confortavelmente.<sup>16</sup> Em comparação, o inalador da Afrezza® cabe facilmente na palma da mão do paciente e pode ser usado com muito mais discrição.<sup>12,16</sup> (Figura 5)

**Figura 5. Comparativo dos inaladores**



Adaptada de: NDA 022472 Afrezza®. Disponível em: <https://bit.ly/2Zhzk5https>.<sup>12</sup> Al-Tabakha MM. J Control Release. 2015;215:25-38.<sup>16</sup>

Outra desvantagem da Exubera® foi que a correspondência de dosagem com a insulina injetável não era linear, o que tornou a dosagem confusa para o paciente. A Exubera® foi lançada em duas dosagens: 1 mg e 3 mg. O *blister* de 1 mg era equivalente a cerca de três unidades de insulina, mas o *blister* de 3 mg era equivalente a oito unidades.<sup>17</sup>

### Farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) da Afrezza®

As propriedades farmacocinéticas da IT são excepcionalmente rápidas em relação a todas as outras insulinas aprovadas. O tempo médio para a concentração máxima na maioria dos sujeitos é de 12 a 15 minutos.<sup>18</sup>

A farmacocinética da IT em pessoas com DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2) e até em fumantes ou pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não é diferente da dos controles não afetados. Em indivíduos asmáticos, a absorção de insulina pode ser reduzida.<sup>9</sup>

Em relação à farmacodinâmica, Afrezza® tem um início de ação mais rápido e uma duração de ação mais curta em comparação aos análogos de insulina de ação rápida. Em estudos com *clamp* de glicose, a taxa máxima de infusão de glicose (pico de atividade de redução da glicose) foi de 53 minutos para Afrezza®, 108 minutos para insulina análoga e 3 a 4 horas para insulina humana regular. A duração da ação de Afrezza® é de 2,5 a 3 horas.<sup>12</sup>

Um estudo comparativo analisou o perfil farmacodinâmico de oito unidades de Afrezza® inaladas por via oral em relação às oito unidades de insulina lispro administradas por via subcutânea em 12 pessoas com DM1.<sup>18</sup> **(Figura 6A)**

O tempo médio até o efeito máximo de Afrezza® (medido pela taxa de pico da infusão de glicose) foi de aproximadamente 53 minutos (desvio-padrão de 74 minutos), e o efeito declinou para perto dos níveis basais em cerca de 160 minutos.<sup>18</sup>

Em um estudo com 32 indivíduos saudáveis, o efeito farmacodinâmico da Afrezza®, medido como área sob a curva da taxa de infusão de glicose – tempo (AUC-GIR) de um *clamp* euglicêmico, aumentou de maneira menos proporcional à dose.<sup>18</sup>

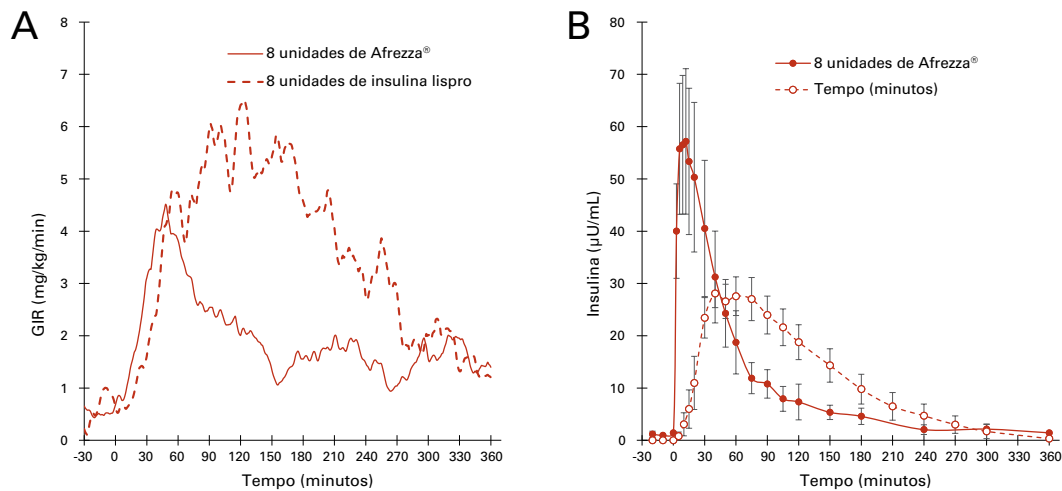
A insulina contida na Afrezza® é insulina humana regular. Após a absorção pulmonar, na circulação sistêmica o metabolismo e a eliminação são comparáveis aos da insulina humana comum.<sup>14,18</sup>

Os perfis farmacocinéticos das oito unidades de Afrezza® inaladas por via oral em relação às oito unidades de insulina lispro administradas por via subcutânea de um estudo em 12 pessoas com DM1 são mostrados na **figura 6B**. A concentração máxima de insulina no soro foi atingida 12 a 15 minutos após a inalação das oito unidades de Afrezza®, e as concentrações séricas de insulina caíram para o valor basal em aproximadamente 180 minutos.<sup>14,18</sup> No entanto, a absorção mais rápida de Afrezza® **(Figura 6B)** não resultou em um início mais rápido da atividade em comparação com a insulina lispro.<sup>18</sup> **(Figura 6A)**

Disposição: a disposição sistêmica de insulina (meia-vida terminal média) após a inalação oral de 4 e 32 unidades de Afrezza® foi de 28 a 39 minutos e de 145 minutos para 15 unidades de insulina humana normal subcutânea.<sup>18</sup>

A **figura 7** mostra, para efeito de comparação, os perfis de farmacocinética e farmacodinâmica da recém-lançada insulina Fiasp®.<sup>19</sup>

**Figura 6. A e B – Farmacocinética e farmacodinâmica da insulina Afrezza® em comparação com a insulina lispro**



Adaptada de: Afrezza®. FDA Source. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022472lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022472lbl.pdf).<sup>18</sup>

### Os inaladores e os estudos de Afrezza®

O primeiro sistema desenvolvido para a administração de Afrezza®, ainda no ano 2000, consistia em dois elementos: um inalador de bolso reutilizável, o MedTone, e o cartucho descartável contendo doses predeterminadas de pó de inalação de IT. Esse inalador foi utilizado desde os estudos iniciais até os de fase 3, que foram submetidos ao FDA (Food and Drug Administration).<sup>12</sup>

Assim como os inaladores, os cartuchos também sofreram modificações durante o programa clínico. Nos estudos de fase 3, foram utilizados cartuchos com 15 e 30 unidades da Insulina Technosphere®.<sup>12</sup>

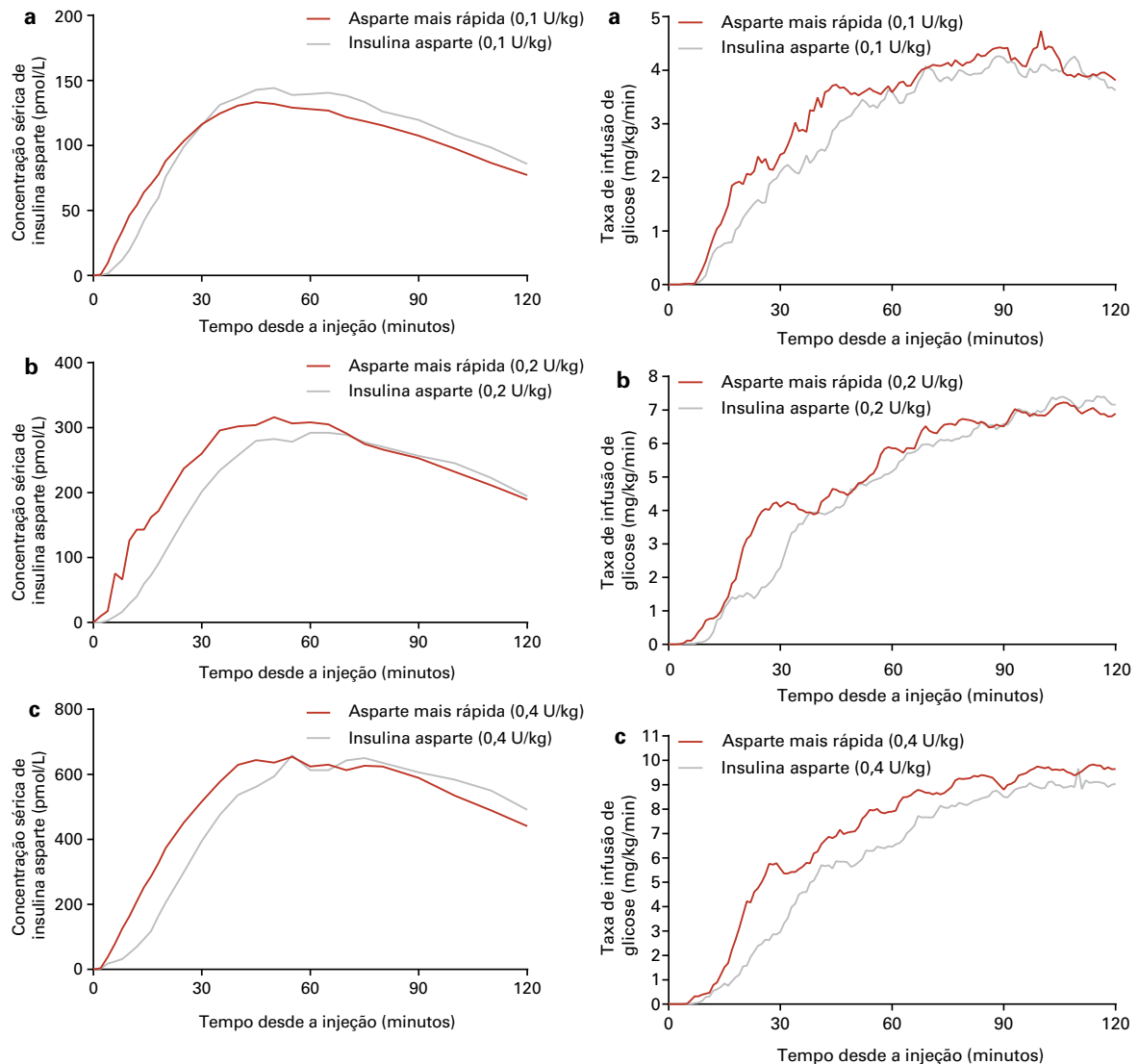
O inalador MedTone foi substituído pelo dispositivo Gen2 por seu melhor desempenho. Esse último, de tamanho menor, permitia um fluxo de ar mais efetivo sem necessidade de duas inalações seguidas para garantir a dispensação da dose completa de insulina.<sup>12</sup>

O inalador Gen2, por ser mais eficiente, necessita de 33% menos de IT para a mesma exposição. Nos estudos de fase 3, nos quais foi utilizado, o Gen2 demonstrou a equivalência das doses de 30 U com o MedTone para 20 U no Gen2 e de 15 U para 10 U, respectivamente.<sup>12</sup>

Durante o processo de submissão, como não havia estudos que garantissem a eficácia e a segurança do novo inalador, o FDA solicitou novos estudos que comparassem a eficácia e a segurança dos dois dispositivos. Os estudos foram de comparação com os análogos rápidos em pessoas com DM1 e DM2, além dos estudos em voluntários sem patologia que receberam apenas a Technosphere® (FDKP sem insulina) para averiguar o seu possível efeito na função pulmonar.

A seguir, descrevemos alguns desses estudos que foram importantes para a aprovação dessa nova insulina.<sup>12</sup>

## Figura 7. Fiasp®: farmacocinética e farmacodinâmica em diabetes mellitus tipo 1



Adaptada de: Heise T, et al. Clin Pharmacokinet. 2017;56(6):649-60.<sup>19</sup>

### Estudos de fase 1

**Estudo 176:** Estudo de fase 1 aberto, randomizado, desenho cruzado, com voluntários saudáveis sem DM para avaliar a exposição e o efeito da IT nas diferentes doses utilizando o inalador Gen 2.<sup>12</sup>

**Estudo 177:** Estudo de fase 1, único centro, aberto, randomizado, cruzado, que incluiu pessoas com DM1 comparando a exposição e a resposta à IT usando o inalador Gen2 versus o análogo rápido.<sup>12</sup>

### Estudos pivotais de fase 3

**Estudo 171 (AFFINITY 1):** Multicêntrico, aberto, randomizado com titulação forçada, avaliou a eficácia e a segurança da IT em combinação com insulina basal *versus* insulina asparte em pessoas com DM1 por período de tratamento de 24 semanas.<sup>12</sup>

Esse estudo incluiu um braço comparador entre os inaladores MedTone e Gen2 para avaliar os dados de segurança da IT com o novo inalador e compará-los com os dados de segurança obtidos nos ensaios anteriores realizados com o inalador MedTone.<sup>12</sup>

**Estudo 175 (AFFINITY 2):** Multicêntrico, duplo-cego, randomizado, avaliou a eficácia e a segurança da IT *versus* placebo (pó inalável) em pessoas sem insulina com DM2 não controlado com agentes antidiabéticos orais, virgens de insulina durante um período de tratamento de 24 semanas.<sup>12</sup>

Além desses estudos, foram incluídos, para submissão ao FDA, dados de segurança em 3.017 pacientes.<sup>12</sup>

### Características do inalador Gen2

O inalador Gen2 é reutilizável por 15 dias e deve ser substituído após esse período. O paciente inala com esforço único para produzir uma taxa de fluxo suficiente para atingir os pulmões. Esse dispositivo consiste em componentes plásticos personalizados moldados por injeção e montados com uma solda ultrassônica. É pequeno/discreto, fácil de usar e com baixa manutenção (descartado e substituído a cada 15 dias). Nenhuma limpeza é necessária.<sup>12</sup> (Figura 5)

Os cartuchos com a insulina têm as seguintes apresentações: 4 U (0,35 mg), 8 U (0,7 mg) e 12 U (1,0 mg) e devem ser mantidos refrigerados (2°C a 8°C).<sup>14</sup> A caixa contendo os cartuchos de Afrezza® e os envelopes selados, mesmo fora da caixa, têm validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que sejam mantidos refrigerados entre 2°C e 8°C. As cartelas com os blisters de insulina em temperatura ambiente (15°C a 30°C) devem ser usados em 10 dias.<sup>14</sup> As tiras destacadas e abertas devem ser usadas em 3 dias.<sup>14</sup>

A formulação do pó para inalação da IT não foi alterada ao longo do programa da fase 3, independentemente do dispositivo inalador utilizado.

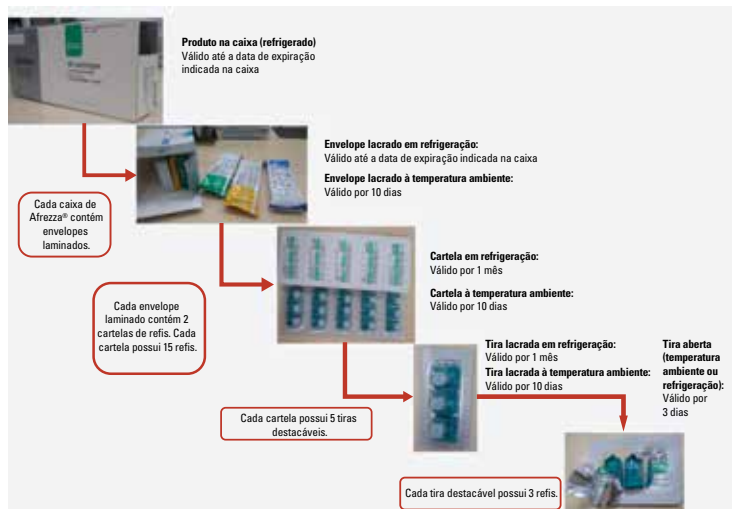
Nos estudos clínicos, foram acompanhados pacientes com artrite, neuropatia, retinopatia e incapacidade física, incluindo amputação, e em nenhum deles houve comprometimento na eficácia e na realização da inalação.<sup>12</sup>

A facilidade de uso é um aspecto essencial do produto e foi validada por meio da experiência clínica (questionários de tratamento com inaladores). Mais de 5.000 Gen2 foram dispensados durante os estudos clínicos e poucos (0,34%) tiveram que ser retornados devido a algum problema com o inalador. Nos estudos também foi avaliado o grau de satisfação com o inalador, e 85% dos que responderam aos questionários aprovaram o seu uso.<sup>12</sup>

Quanto aos dados de segurança, a comparação entre o MedTone e o Gen2 possibilitou a migração para o inalador Gen2 para uso no produto aprovado.<sup>12</sup>

Na **figura 8**, encontram-se as apresentações e a forma de armazenamento.

**Figura 8. Apresentação dos cartuchos de Afrezza®**



**Correlação entre insulina inalada e análogo rápido de insulina subcutânea**

Com base nos estudos clínicos, a dose de correlação entre IT e os análogos rápidos é de aproximadamente 1,5 x da insulina injetável para a Afrezza® para se obter o mesmo efeito na glicemia. A dose média por refeição nos estudos clínicos foi de 12 a 24 U.<sup>20</sup> (Figura 9) Assim, como ocorre com qualquer insulina, a monitorização da glicemia é fundamental para a titulação da dose da Afrezza® e, por causa de seu efeito rápido, pode ser necessário novo ajuste após a refeição.<sup>20</sup>

**Figura 9. Correspondência de dose entre a insulina Afrezza® e a insulina injetável**

 **1** Unidade de insulina injetável ~ **1,5** Unidade de Afrezza® (IT)

Exemplo de dose iniciando com Afrezza® (IT)  
8U subcutânea/refeição  
8U x 1,5 = 12U de Afrezza®/refeição

 **8** Unidade de insulina injetável = **12** Unidade de Afrezza® (IT)

Adaptada de: Akturk HK, et al. Diabetes Technol Ther. 2018;20(10):639-47.<sup>20</sup>

A **tabela 1** apresenta uma sugestão de dose inicial e de como realizar a titulação.<sup>20</sup>

## Tabela 1. Sugestão de dose inicial de acordo com a dose previamente utilizada de insulina injetável e subsequente titulação

	Dose inicial		Dose suplementar 1 ou 2 h pós-refeição		
			Glicemia	1h (U)	2h (U)
	Insulina injetável (U) pré-refeição	Dose inicial de Afrezza® (U)			
	Mais de 4	4	<150 mg/dL	-	-
	5 a 8	8	151-200 mg/dL	4	-
	9 a 12	12	>201 mg/dL	8	4
	13 a 16	16			

Adaptada de: Akturk HK, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(10):639-47.<sup>20</sup>

### Estudos de fase 3 realizados com Afrezza®

Nesta seção, vamos analisar os estudos de fase 3, que são estudos com o objetivo de testar a eficácia e a segurança das medicações nos principais perfis de pacientes, oferecendo dados concretos para a prática clínica. Para a obtenção da aprovação da medicação no FDA e na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), foram realizados 13 estudos de fase 3. Destacaremos os desfechos principais de alguns deles e também do estudo STAT, que foi conduzido após a sua aprovação.

**a) AFFINITY 1** – Estudo clínico randomizado de 24 semanas, multicêntrico, aberto, com controle ativo (insulina asparte), para avaliar a segurança e a eficácia da insulina inalável IT® (Insulina Technosphere®) utilizada em combinação com insulina basal, em 344 pessoas com controle inadequado do DM1 (hemoglobina glicada [A1c] de 7,5% a 10%).<sup>12,18,21</sup>

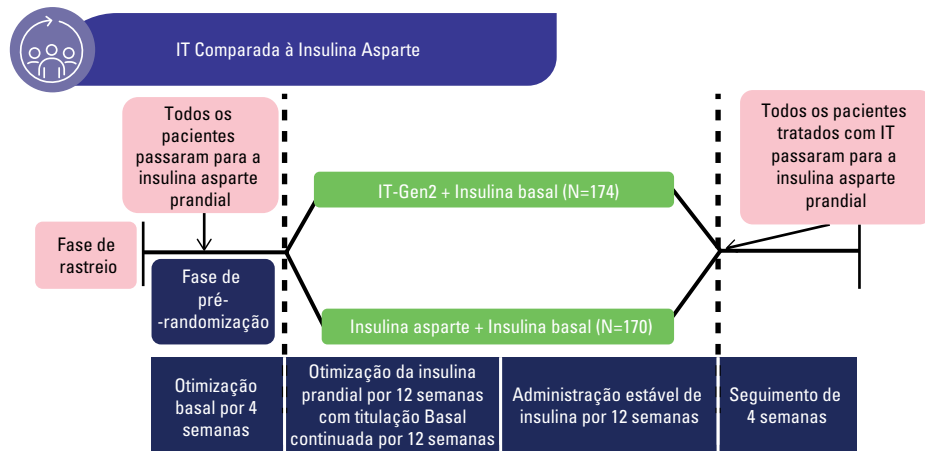
Nesse estudo, a insulina inalável Afrezza® atingiu o resultado de não inferioridade em relação à insulina asparte, além de maior redução na glicemia de jejum, menor ganho de peso e também uma redução estatisticamente significativa nas taxas de hipoglicemias totais (9,8 vs. 14,0 eventos/paciente-mês,  $p < 0,0001$ ), especialmente no período entre 2 e 5 horas após as refeições. Tosse leve foi o efeito adverso mais frequente no estudo no grupo que utilizou a insulina inalável IT.<sup>21</sup> (Figura 10)

Os resultados do estudo MKC-TI-009, cujos resultados podem ser encontrados em [clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00308308](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00308308), corroboram os dados do AFFINITY 1.<sup>22</sup>

**b) AFFINITY 2 – insulina inalável IT + agentes orais:** Estudo clínico randomizado de 24 semanas, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo (placebo de Technosphere®), que avalia a segurança e a eficácia da insulina inalável IT em 353 pessoas com DM2 sem tratamento anterior com insulina, controladas de forma inadequada com agentes antidiabéticos orais. Esse estudo demonstrou superioridade na queda da A1c da insulina inalável em relação ao placebo, com 38% dos pacientes atingindo A1c <7% ( $p = 0,0005$ ). A hiperglicemia



## Figura 10. Desenho do estudo AFFINITY 1



IT: insulina Technosphere®; IT-Gen2: inalador atual.

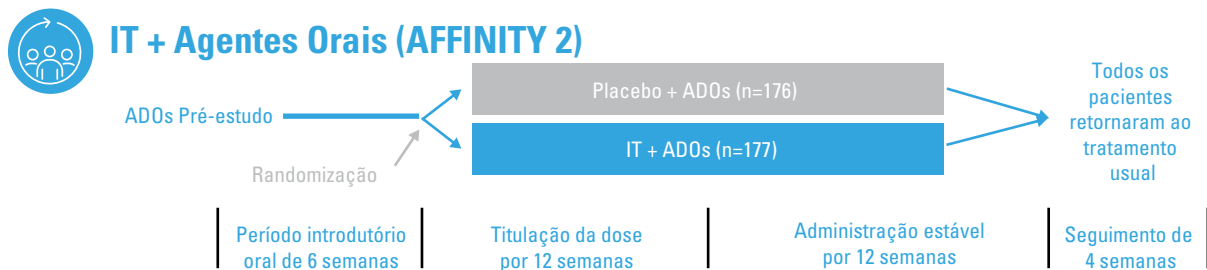
### Resultados:

IT foi não inferior em relação à insulina asparte  
 Maior redução na glicemia de jejum  
 Menor ganho de peso  
 Redução das hipoglicemias totais

Adaptada de: Bode BW, et al. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2266-73.<sup>21</sup>

pós-prandial (GPP), baseada em perfis de sete pontos de coleta, foi efetivamente controlada com a insulina IT. Tosse seca leve e transitória foi o efeito adverso mais comum em ambos os grupos, semelhante ao encontrado no AFFINITY 1.<sup>12,23</sup> (Figura 11)

## Figura 11. Desenho do estudo AFFINITY 2



IT: insulina Technosphere®; ADOs: antidiabéticos orais.

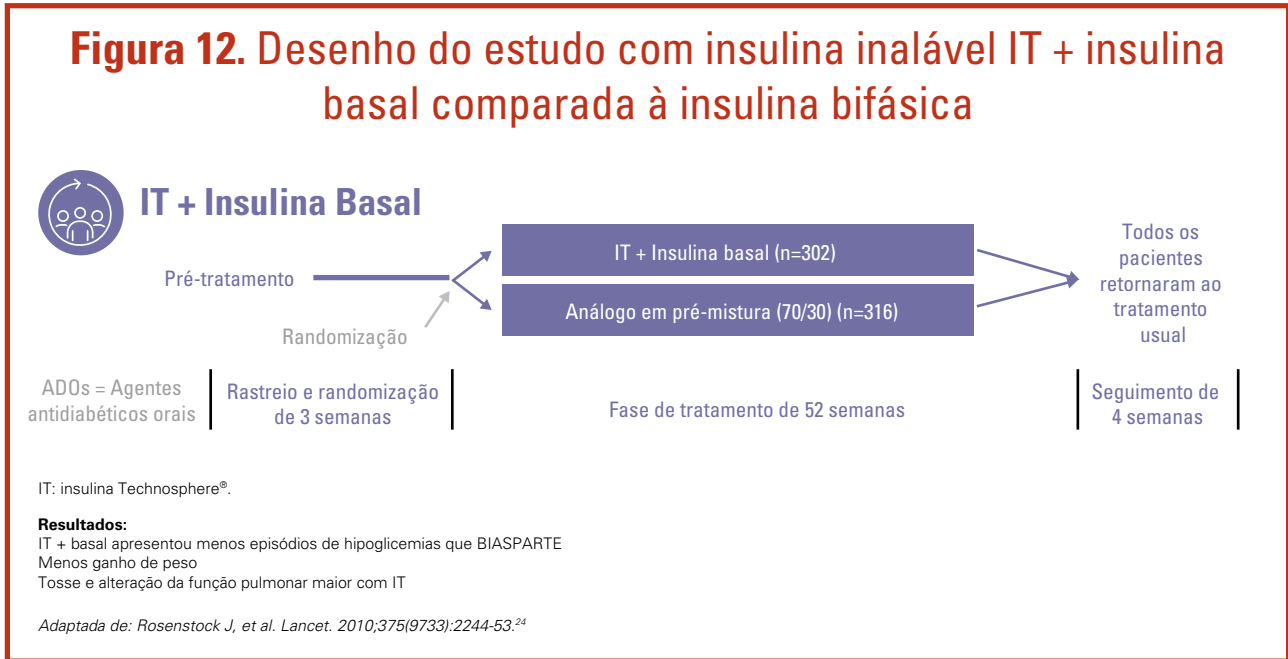
### Resultados:

IT foi superior ao placebo de IT em relação à queda da A1c em DM2 com ADO  
 Hiper-glicemia pós-prandial (7 pontos) controlada com IT

Adaptada de: Rosenstock J, et al. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2274-81.<sup>23</sup>

c) Estudo com insulina inalável IT + insulina basal comparada à insulina bifásica: Comparou a insulina inalável com a insulina bifásica 70/30 em 677 pessoas com diabetes do tipo 2. O estudo teve duração de 52 semanas.

O objetivo foi avaliar a segurança e a eficácia da insulina inalável IT em comparação com o uso de insulina biazparte duas vezes ao dia. Os dois grupos, após 24 semanas de tratamento, tiveram redução semelhante na A1c. Os pacientes tiveram ganho de peso significativamente menor e apresentaram menos eventos hipoglicêmicos no grupo que usou a insulina inalável em combinação com a insulina glargina do que no grupo que utilizou insulina biazparte. O perfil de segurança e tolerabilidade foi semelhante para ambos os tratamentos, exceto pelo aumento da ocorrência de tosse e alteração discreta das provas de função pulmonar no grupo que recebeu a insulina inalada.<sup>24</sup> (Figura 12)



O ganho médio de peso foi significativamente menor com a insulina inalada mais insulina glargina (0,9 kg) do que com a insulina em pré-mistura (2,5 kg), com uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos de 1,6 kg ( $p=0,0002$ ).<sup>24</sup>

**d) Estudo STAT:** Estudo para investigar o desempenho na melhora das excursões da glicemia pós-prandial GPP com a insulina Afrezza® em comparação com a insulina asparte em 60 pacientes com DM1. O objetivo principal desse estudo piloto foi avaliar tanto o tempo na meta de glicose (TIR – *time in range*: 70-180 mg/dL) quanto as excursões pós-prandiais de glicose em 1 a 4 horas (GPP 1-4 h), utilizando um monitoramento contínuo da glicose (CGM) em tempo real, comparando a insulina inalável Technosphere® com a insulina asparte em pessoas com DM1 em múltiplas injeções diárias durante quatro semanas.<sup>20</sup>

Esse estudo foi realizado após o registro do produto também para avaliar o uso da insulina inalável Afrezza® em um protocolo de administração que possibilitasse a suplementação das doses pós-prandiais.<sup>20</sup> (Veja esquema de ajustes proposto na figura 13).

O estudo concluiu que o uso apropriado de IT às refeições, em pessoas com DM1 no regime de múltiplas injeções diárias, melhora o controle da glicemia pós-prandial (TIR e GPP 1-4 h), sem qualquer aumento no tempo de hipoglicemia ou ganho de peso em comparação com a insulina asparte.<sup>13</sup> O protocolo do estudo STAT previa que, além da dose em *bolus* utilizada antes das refeições, poderiam ser utilizadas doses adicionais

de insulina inalável de acordo com os valores de glicemia após 1 e/ou 2 horas da refeição, como mostrado na **figura 13**.<sup>20</sup>

### Figura 13. Estudo STAT: esquema de administração por protocolo\* de IT<sup>®</sup> – (doses adicionais em 1 e/ou 2 horas pós-prandial)

\*Por protocolo definido como doses adicionais de IT em 1 e/ou 2 horas pós-prandial com base em leituras pré-definidas de glicemia

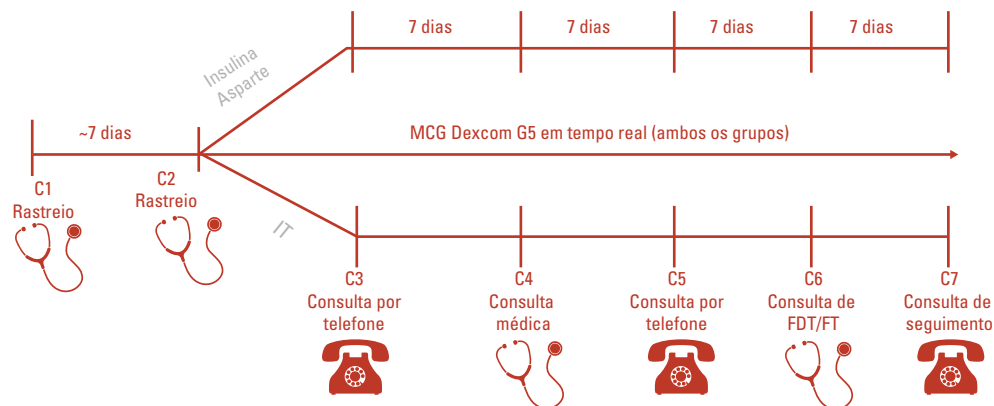
Conversão da dose inicial de IT		Dose adicional de IT em 1 e 2 horas pós-prandial*		
Insulina prandial injetada	Dose de insulina IT	Glicemia	1 hora	2 horas
Até 4 unidades	4 unidades	≤150 mg/dL	-	-
5-8 unidades	8 unidades	151-200 mg/dL	4 unidades	-
9-12 unidades	12 unidades	≥201 mg/dL	8 unidades	4 unidades*
13-16 unidades	16 unidades			
17-20 unidades	20 unidades			

\*Correção de 2 horas utilizada apenas caso a glicemia seja ≥ 201 mg/dL e não seja reduzida em ≥50 mg/dL em 1 a 2 horas

Adaptada de: Akturk HK, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(10):639-47.<sup>20</sup>

Mesmo com esse protocolo intensificado, o tempo em hipoglicemia medido por CGM, tanto <50 mg/dL quanto <60 mg/dL, foi significativamente menor com IT do que com insulina asparte ( $p < 0,05$ ). O tempo em glicemia <70 mg/dL também foi menor no grupo com a insulina inalável, mas não atingiu significância estatística.<sup>20</sup> (Figura 14)

### Figura 14. Desenho do estudo STAT



IT: insulina Technosphere<sup>®</sup>; MCG ou CGM: monitorização contínua de glicose; TIR: *time in range* (ou tempo na meta); GPP 1-4 h: glicemia pós-prandial entre 1 e 4 horas.

**Resultados:**

IT + CGM:  
Melhora no TIR e GPP 1-4 h  
Sem aumento nas hipoglicemias  
Sem piora no ganho de peso

Adaptada de: Akturk HK, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(10):639-47.<sup>20</sup>

Em conjunto, os estudos de fase 3 para registro da insulina IT, analisados em relação aos aspectos de segurança do produto, incluíram uma população significativa de pacientes.<sup>14</sup>

3.017 pacientes foram expostos à insulina Afrezza® em estudos clínicos.

1.026 pessoas com DM1

1.991 pessoas com DM2

A duração média de exposição foi de 8,17 meses.

8,16 meses para DM1

8,18 meses para DM2

1.874 pacientes foram expostos por seis meses.

724 por mais de um ano

238 com DM1

486 com DM2

A exposição mediana nesse grupo foi de 1,8 ano.

### **Indicações**

A IT Afrezza® tem as seguintes indicações e limitações de uso:<sup>14</sup>

- Afrezza® (insulina humana em pó para inalação) é uma insulina inalada de ação rápida indicada para melhorar o controle glicêmico em pessoas adultas com DM1.<sup>14</sup>
  - Nas pessoas com DM1, deve ser associada à insulina basal.
  - Não é recomendada para o tratamento da cetoacidose.
  - Ainda não é recomendada para pessoas <18 anos de idade.
  - Não é recomendada para pacientes tabagistas ou que tenham cessado o uso de tabaco recentemente (em geral seis meses).

### **Contraindicações**

- Afrezza® está contraindicada:<sup>14</sup>
  - Para pacientes portadores de doença pulmonar crônica, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), devido ao risco de broncoespasmo agudo nesses pacientes;

- Durante episódios de hipoglicemia;
- No caso de hipersensibilidade à insulina humana regular ou a quaisquer excipientes de Afrezza®.

### Questões gerais e limitações de uso

- Em pacientes com câncer pulmonar ativo, história prévia de câncer de pulmão ou em risco de câncer de pulmão, deve ser avaliado se os benefícios de Afrezza® compensam os potenciais riscos.<sup>14</sup>
- Nenhum estudo clínico foi desenhado especificamente para avaliar a segurança e a eficácia de Afrezza® na população geriátrica. Entretanto, essa faixa etária foi representada em todo o corpo de estudos clínicos de Afrezza®. Pacientes com ≥65 anos de idade que receberam Afrezza® representaram aproximadamente 12% da população de segurança em todos os estudos clínicos de Afrezza®. Poucos pacientes tinham ≥75 anos de idade.<sup>14</sup>
- Não há restrições quanto a pacientes com insuficiência hepática ou renal leve a moderada, mas pode haver necessidade de ajuste de doses em insuficiência hepática e renal grave.<sup>14</sup>
- Antes de iniciar o uso de Afrezza®, é importante elaborar um histórico médico detalhado e realizar exame físico e espirometria (VEF<sub>1</sub>) para identificar possíveis doenças pulmonares, em todos os pacientes.<sup>14</sup>
- Broncoespasmo agudo foi observado após a administração de Afrezza® em pacientes com asma e naqueles com DPOC. Em um estudo de pacientes **com asma**, foram notificados broncoconstrição e sibilos após a administração de Afrezza® em 29% (5 de 17) e 0% (0 de 13) dos pacientes com e sem diagnóstico de asma, respectivamente. Nesse estudo, foi observado um declínio médio no VEF<sub>1</sub> de 400 mL 15 minutos após uma dose única em pacientes com asma. Em um estudo com pacientes com DPOC (n=8), foi observado um declínio médio no VEF<sub>1</sub> de 200 mL 18 minutos após uma dose única de Afrezza®. A segurança e a eficácia a longo prazo de Afrezza® em pacientes com doença pulmonar crônica não foram estabelecidas.<sup>14</sup>
- A segurança pulmonar de Afrezza® foi testada durante dois anos. Nos ensaios clínicos, houve redução pequena, porém estatisticamente significativa, de 40 mL na VEF<sub>1</sub> na espirometria já nos primeiros três meses e foi persistente por 24 meses enquanto se manteve o uso de Afrezza®.<sup>14</sup>
- A taxa de declínio da VEF<sub>1</sub> não parece piorar com o aumento da duração do uso, mas salientamos que os testes foram de até dois anos.<sup>14</sup>
- Sugere-se avaliar a função pulmonar (por exemplo, espirometria/VEF<sub>1</sub>) na linha de base após os primeiros seis meses de terapia e anualmente depois, mesmo na ausência de sintomas pulmonares. Em pacientes que apresentam declínio ≥20% no VEF<sub>1</sub> em relação à linha de base, considerar interromper o tratamento.<sup>14</sup> Considerar o monitoramento mais frequente da função pulmonar em pacientes com sintomas pulmonares, como sibilos, broncoespasmo, dificuldades respiratórias ou tosse persistente ou recorrente. Se os sintomas persistirem, recomenda-se interromper o uso de Afrezza®.<sup>14</sup>
- As reações adversas mais comuns associadas ao uso de Afrezza® incluem hipoglicemia, tosse, dor ou irritação na garganta, e cefaleia, que são reduzidas com o uso ou suspensão da medicação.<sup>14</sup>

- Reações como hipopotassemia, retenção hídrica, ganho de peso, insuficiência cardíaca (quando usada com glitazonas) e cetoacidose são semelhantes às observadas com todas as insulinas.<sup>14</sup>
- Não deve ser usada na gravidez ou lactação, por falta de estudos específicos em gestantes.<sup>14</sup>

### Conclusões gerais

Afrezza<sup>®</sup>, a insulina inalável que utiliza a tecnologia Technosphere<sup>®</sup>, apresenta um perfil farmacocinético e farmacodinâmico que mimetiza, de forma próxima, o perfil fisiológico da insulina prandial. Essa característica deve-se ao fato de que a via inalatória faz com que a insulina chegue à circulação de forma muito mais rápida do que qualquer insulina utilizada pela via subcutânea. Apresentando um pico de ação mais rápido e duração mais curta de ação, permite o uso imediatamente antes das refeições e, caso necessário, doses de correção após uma e/ou duas horas, sem aumento de hipoglicemias, pois a sobreposição de efeito das doses é menos provável.

Afrezza<sup>®</sup> demonstrou potencial para manter o paciente mais tempo dentro da meta glicêmica (TIR 70-180 mg/dL) e induziu menor ganho de peso comparada ao análogo de ação rápida SC.

Em relação à segurança da via de administração pulmonar, a tosse foi o evento adverso observado com maior frequência com o uso de Afrezza<sup>®</sup> em estudos clínicos. Essa tosse foi caracterizada como leve, transitória e raramente levou ao abandono do tratamento. A função pulmonar teve pequena variação ao longo de dois anos e recomendação para avaliação do VEF<sub>1</sub> antes do início do tratamento e periodicamente após. Pacientes portadores de asma e de DPOC não devem utilizar Afrezza<sup>®</sup>.

## Referências

1. Shen Z, Zhang Q, Wei S, Nagai T. Proteolytic enzymes as a limitation for pulmonary absorption of insulin: in vitro and in vivo investigations. *Int J Pharm.* 1999;192(2):115-21.
2. Forbes B, Wilson C, Gumbleton M. Temporal dependence of ectopeptidase expression in alveolar epithelial cell culture: implications for study of peptide absorption. *Int J Pharm.* 1999;180(2):225-34.
3. Patton JS. Mechanisms of macromolecule absorption by the lungs. *Adv Drug Deliv Rev.* 1996;19(1):3-36.
4. Byron PR. Prediction of drug residence times in regions of the human respiratory tract following aerosol inhalation. *J Pharm Sci.* 1986;75(5):433-9.
5. Muchmore DB, Gates JR. Inhaled insulin delivery – where are we now? *Diabetes Obes Metab.* 2006 Nov;8(6):634-42.
6. Kaur N, Zhou B, Breitbeil F, Hardy K, Karft KS, Trantcheva I, et al. A delineation of diketopiperazine self-assembly processes: understanding the molecular events involved in Nepsilon-(fumaroyl)diketopiperazine of L-Lys (FDKP) interactions. *Mol Pharm.* 2008;5(2):294-315.
7. Angelo R, Rousseau K, Grant M, Leone-Bay A, Richardson P. Technosphere insulin: defining the role of Technosphere particles at the cellular level. *J Diabetes Sci Technol.* 2009 May 1;3(3):545-54.
8. Silva L, Subiabre M, Araos J, Sáez T, Salsoso R, Pardo F, Leiva A, San Martín R, Toledo F, Sobrevía L. Insulin/adenosine axis linked signalling. *Mol Aspects Med.* 2017 Jun;55:45-61.
9. Mikhail N. Safety of Technosphere Inhaled Insulin. *Curr Drug Saf.* 2017;12(1):27-31.
10. Oldham PD. Decline of FEV1. *Thorax.* 1987;42(3):161-4.
11. Davis WA, Knudman M, Kendall P, Grange V, Davis TM; Fremantle Diabetes Study. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2004;27(3):752-7.
12. Briefing document. Endocrinologic and metabolic drug advisory committee April 1, 2014. NDA 022472 Afrezza® (insulin human [rDNA origin]) inhalation powder. An ultra-rapid acting insulin treatment to improve glycemic control in adult patients with diabetes mellitus. Disponível em: <https://bit.ly/2Zhzk5>. Acesso em: 1 jul. 2020.
13. Kaminsky DA. Spirometry and diabetes: implications of reduced lung function. *Diabetes Care.* 2004;27(3):837-8.
14. Afrezza® [bula do produto].
15. Mendivil CO, Teeter JG, Finch GL, Schwartz PF, Riese RJ, Brain JD. Trough insulin levels in bronchoalveolar lavage following inhaled human insulin (Exubera) in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Jan;14(1):50-8.
16. Al-Tabakha MM. Future prospect of insulin inhalation for diabetic patients: The case of Afrezza versus Exubera. *J Control Release.* 2015;215:25-38.
17. Odegard PS, Capoccia KL. Inhaled insulin: Exubera. *Ann Pharmacother.* 2005;39(5):843-53.
18. Afrezza®. FDA Source – Highlights of prescribing information. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022472lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022472lbl.pdf). Acesso em: 1 jul. 2020.
19. Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, Jacobsen JB, Nosek L, Zijlstra E, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-Acting Insulin Aspart versus Insulin Aspart Across a Clinically Relevant Dose Range in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Jun;56(6):649-60.
20. Akturk HK, Snell-Bergeon JK, Rewers A, Klaff LJ, Bode BW, Peters AL, et al. Improved Postprandial Glucose With Inhaled Technosphere Insulin Compared With Insulin Aspart in Patients With Type 1 Diabetes on Multiple Daily Injections: The STAT Study. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(10):639-47.
21. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, Gross JL, Chang PC, Bregman DB; Affinity 1 Study Group. Inhaled Technosphere Insulin Compared With Injected Prandial Insulin in Type 1 Diabetes: A Randomized 24-Week Trial. *Diabetes Care.* 2015 Dec ;38(12):2266-73. Doi: 10.2337/dc15-0075. Epub 2015 Jul 15.
22. Clinical Trials.gov. Efficacy & Safety of Inhaled Insulin in Type 1 Diabetes. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00308308> Acesso em: 1 jul 2020.
23. Rosenstock J, Franco D, Korpachev V, Shumel B, Ma Y, Baughman R, et al. Affinity 2 Study Group. Inhaled Technosphere Insulin Versus Inhaled Technosphere Placebo in Insulin-Naïve Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Antidiabetes Agents. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2274-81.
24. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang PC, et al. Prandial Inhaled Insulin Plus Basal Insulin Glargine Versus Twice Daily Biaspart Insulin for Type 2 Diabetes: A Multicentre Randomised Trial. *Lancet.* 2010;375(9733):2244-53.

Editorado por:

 **europa press** 39 anos  
Seriidade é o nosso melhor produto

