

Ana Luísa Caires de Souza

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA DA INSULINA
PARA O TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO I
NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós Graduação em Saúde Pública
Belo Horizonte – MG
2012

Ana Luísa Caires de Souza

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA DA INSULINA
PARA O TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO I
NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração em Políticas de Saúde e Planejamento).

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte

2012

S729p Souza, Ana Luísa Caires de.
Perfil de utilização do análogo glargina da insulina para o tratamento do Diabetes Mellitus Tipo I no estado de Minas Gerais, Brasil [manuscrito]. / Ana Luísa Caires de Souza. - - Belo Horizonte: 2012.
75f.: il.
Orientador: Francisco de Assis Acurcio.
Área de concentração: Saúde Pública.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Diabetes Mellitus Tipo I/tratamento farmacológico. 2. Insulina Glargina. 3. Hemoglobina A Glicosada. 4. Hipoglicemia. 5. Ensaio Clínico Controlado Aleatório. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Acurcio, Francisco de Assis. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WK 810

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Antônio Leite Alves Radicchi

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Subcoordenadora

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Colegiado

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Prof. Fernando Augusto Proietti

Prof^a. Mariângela Leal Cherchiglia

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Profª. Carla Jorge Machado

Profª. Cibeli Comini César

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Profª Maria Fernanda Furtado Lima-Costa

Profª.Soraya Almeida Belisário

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro

Maryane Oliveira Campos

Tiago Lopes Coelho

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida!

À minha família pela base, pelo carinho!

Ao professor Francisco Acurcio pela tranquilidade, paciência e sabedoria com que me orientou.

Aos colegas do grupo de pesquisa Dia-a-Dia pelo apoio e atenção. Em especial, ao professor Leonardo Diniz, por tão gentilmente compartilhar seu conhecimento.

Aos colegas da Faculdade de Farmácia por dividir as angústias e alegrias desse trajeto.

À SES/MG por permitir a realização desse trabalho.

Ao professor Augusto Guerra, por sempre contribuir para minha formação.

À todos que de alguma forma colaboraram com esse trabalho. Especialmente, às amigas Lizi, Ana, Wan e Mari pelas risadas, amizade e compreensão!

Minha imensa gratidão!

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus é uma doença de grande impacto social e econômico que apresenta indicadores relevantes de morbimortalidade. Controlá-lo exige uma complexa interação entre diversos fatores, como adesão ao tratamento, alimentação, prática de atividade física e controle do peso corporal. Os análogos de insulina foram desenvolvidos para aumentar a comodidade e a segurança do tratamento. O primeiro deles a ser comercializado foi a glargina que, devido à demanda judicial crescente, foi incorporada à relação de medicamentos do estado de Minas Gerais, para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 (DM1). São cerca de 2700 pessoas recebendo o medicamento e os gastos do tesouro atingiram cerca de R\$ 10 milhões em 2011. Por outro lado, estudos recentes não respaldam a superioridade desse análogo em relação à insulina padrão. **Objetivo:** Analisar a eficácia e o perfil de utilização do análogo glargina da insulina para o tratamento do DM1 no Estado de Minas Gerais, com vistas a subsidiar o gestor na tomada de decisão. **Métodos:** Foi realizada Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos Randomizados enfocando a eficácia do análogo glargina utilizado para o tratamento de pacientes diabéticos do tipo 1, em artigos publicados nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane Controlled Trials Databases e NHS Centre for Reviews and Dissemination, para identificar estudos relevantes publicados no período de janeiro de 1970 a julho de 2009. Para a descrição do perfil de utilização da glargina foi construída coorte histórica dos pacientes adstritos à Superintendência Regional de Saúde/BH, com diagnóstico de DM1, que recebiam o medicamento no período de junho de 2009 a janeiro 2011. Foram coletados dados dos processos administrativos que chegaram à Secretaria de Estado da Saúde/MG para análise do médico parecerista. Variáveis sócio demográficas, clínicas, laboratorial, relacionadas aos medicamentos e aos processos foram selecionadas para análise. A variável controle glicêmico foi construída, considerando-se controle adequado o valor de hemoglobina glicada $\leq 7,0\%$ para pacientes a partir de 20 anos, $\leq 7,5\%$ para pacientes entre 13 e 19 anos e $\leq 8\%$ para pacientes até 12 anos. A estatística descritiva dos dados foi realizada por medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e distribuição de frequências para as variáveis categóricas. Foi utilizado o teste não paramétrico de Mann Whitney para comparação das medianas e os testes Qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher para a comparação das variáveis categóricas. Para todas as análises estatísticas foi adotado o nível de significância de 5%. **Resultados:** Em termos de eficácia, a glargina não demonstrou superioridade sobre as demais insulinas estudadas quando controle glicêmico e redução da incidência de episódios de hipoglicemia foram analisados conjuntamente. A maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática apresentou qualidade metodológica ruim. Dentre os pacientes mineiros que utilizam o medicamento foi observado elevado índice de pacientes em descompensação glicêmica com interferência da idade e da associação com análogos de ação rápida no controle glicêmico. Observou-se ainda a utilização do medicamento duas vezes ao dia em um quinto da população. **Conclusão:** O estudo alcançou o seu objetivo principal e os resultados não encontraram maior eficácia nem comprovaram plenamente maior comodidade e efetividade no uso da glargina. Sugere-se ao gestor do SUS o desinvestimento ou a renegociação dos preços junto ao fabricante. Estudos adicionais em busca de melhores evidências devem ser realizados, inclusive em relação a programas de autocuidado do diabetes.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is a disease of great social and economic impact with relevant indicators in health. To control it requires a complex interaction of several factors, such as treatment adherence, diet, physical activity and body weight control. The insulin analogues were developed to increase the convenience and safety of the diabetes treatment. Glargine was the first analogue marketed and due to growing lawsuit it was embodied the relationship of drugs in Minas Gerais for the treatment of diabetes mellitus type 1. There are about 2700 people receiving the drug and spending treasure totaled approximately \$ 10 million in 2011. Moreover, recent studies do not support the superiority of this analogue relative to standard insulin. **Objective:** To analyze the efficacy and the use of glargine for the treatment of T1DM in the State of Minas Gerais, in order to support the public health manager in decision-making. **Methods:** It was performed a Systematic Review of Randomized Clinical Trials focusing on the efficacy of the glargine analogue used for the treatment of type 1 diabetic patients. The search was realized in the databases MEDLINE (PubMed), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Cochrane Controlled Trials Databases and NHS Centre for Reviews and Dissemination, to identify relevant studies published from January 1970 to July 2009. For a description of the usage profile of glargine was built a historical cohort of patients assigned to the Regional Health of Belo Horizonte diagnosed with T1D, who received the drug during the period from June 2009 to January 2011. Data were collected from administrative proceedings that reached the State Department of Health / MG for analysis of the medical referee. The variables socio-demographic, clinical, laboratory, and drug-related were selected for analysis. The variable glycemic control was built, considering the appropriate control value of glycated hemoglobin $\leq 7.0\%$ for patients from 20 years, $\leq 7.5\%$ for patients between 13 and 19 years and $\leq 8\%$ for patients under 12 years. The descriptive statistics of the data was performed by measures of central tendency and dispersion for continuous variables and frequency distributions for categorical variables. It was used the nonparametric Mann-Whitney test for comparison of medians and chi-square test or Fisher's exact test to compare categorical variables. For all statistical analysis was adopted significance level of 5%. **Conclusion:** The study achieved its primary objective of evaluating the efficacy and the use of glargine in Minas Gerais. The results found no more effective or fully proven convenience and effectiveness in the use of glargine. It is suggested to the public health manager to disinvest or renegotiation of the prices with the manufacturer. In search of better evidence additional studies must be realized including about self-management of diabetes programs.

LISTA DE SIGLAS

- AIH - Autorização de Internação Hospitalar
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*
- CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica
- COEP – Comitê de Ética e Pesquisa
- DM – Diabetes mellitus
- DM 1 – Diabetes mellitus tipo 1
- DM 2 – Diabetes mellitus tipo 2
- FDA – *Food and Drug Administration*
- HbA1c – Hemoglobina glicada
- IMC – Índice de Massa Corporal
- IQWIG - *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*
- IITT – *Intention to Treat*
- LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- NHS – *National Health Service*
- NPH - *Neutral Protamine Hagedorn*
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
- RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
- REBRATS – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde
- SES/MG – Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
- SRS – Superintendência Regional de Saúde
- SUS – Sistema Único de Saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Classificação dos Ensaio Clínicos pela Escala de Jadad Modificada.....	28
Tabela 2 Características dos ensaios clínicos selecionados.....	29
Tabela 3 Vantagens na redução dos níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1c) e episódios de hipoglicemia.....	31
Tabela 4 Características dos pacientes com DM1 que receberam glargina no SUS na SRS de Belo Horizonte, no período de julho/2009 a janeiro/2011.....	34
Tabela 5 Frequência do controle dos pacientes entre 3-6 meses e entre 6-12 meses após primeira avaliação da HbA1c.....	37
Tabela 6 Distribuição dos valores de HbA1c de acordo com a faixa etária.....	37
Tabela 7 Evolução das reduções das medidas de Hemoglobina Glicada.....	38
Tabela 8 Evolução do controle glicêmico dos pacientes com alto risco de hipoglicemia.....	39
Tabela 9 Análise univariada de fatores associados ao controle glicêmico de pacientes com DM1, Minas Gerais.....	40
Tabela 10 Análise multivariada de fatores associados ao controle glicêmico de pacientes com DM1, Minas Gerais.....	40

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Gastos com glargina em Minas Gerais (2007-2011).....	15
Gráfico 2 Dispersão dos valores de Hemoglobina Glicada na linha de base.....	35
Gráfico 3 Dispersão dos valores de Hemoglobina Glicada na quarta medida (média 21 meses tratamento).....	35
Gráfico 4 Percentual de pacientes da coorte em relação ao controle glicêmico (HbA1c) ao longo do período de acompanhamento (~67 meses).....	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Esquemas comuns de multidoses de insulina.....	18
Figura 2 Apresentação esquemática dos artigos incluídos e excluídos na Revisão Sistemática	27

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	9
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
3. OBJETIVOS.....	21
GERAL.....	21
ESPECÍFICOS	21
4. MÉTODOS.....	22
1.1. ESTUDO DA EFICÁCIA DA GLARGINA - REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA	22
4.2 PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA POR INDIVÍDUOS COM DM1 DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELO HORIZONTE	23
4.3 ASPECTOS ÉTICOS	25
4.4 LIMITAÇÕES	25
5. RESULTADOS	26
5.1 EFICÁCIA DO ANÁLOGO GLARGINA	26
5.1.3 MEDIDAS DE RESULTADO	34
5.2 PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA.....	36
6. DISCUSSÃO.....	45
6.1 EFICÁCIA DO ANÁLOGO GLARGINA	45
6.2 PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA.....	48
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG - COEP.....	54
ANEXO II – CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO	57
ANEXO III – ATA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO	58
ANEXO IV – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO.....	59
ANEXO V - ARTIGO PUBLICADO.....	60
ANEXO VI - CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO ORAL NO IX CONGRESSO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE	76

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica caracterizada pela produção insuficiente de insulina associada ou não à resistência dos tecidos a este hormônio (WHO, 2006). O crescimento populacional, o envelhecimento, a urbanização e o aumento da prevalência da obesidade e do sedentarismo vêm contribuindo para o crescimento do número de pessoas com a doença. Estima-se que o diabetes acometerá 366 milhões de pessoas em todo o mundo e 11,3 milhões de pessoas no Brasil no ano de 2030 (WILD *et al*, 2004).

No ano de 2002, nos Estados Unidos, foram gastos aproximadamente 132 bilhões de dólares com o tratamento do diabetes e de suas complicações, considerando-se os gastos diretos e indiretos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2003). Uma coorte de sete anos de seguimento concluiu que o paciente brasileiro com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) apresenta uma mortalidade três vezes superior a da população em geral (SALLES *et al*, 2004).

Além da alta mortalidade, o DM é responsável, também, por causar grande impacto na redução da qualidade de vida dos pacientes. A doença é a principal causa de hospitalizações, juntamente com a hipertensão arterial sistêmica no Brasil. É também a maior causa de amputações de membros inferiores e representa, ainda, 62,1% dos diagnósticos primários em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à diálise. Outras importantes consequências da descompensação hiperglicêmica crônica são cegueira irreversível, doença cardiovascular e neuropatias (BRASIL, 2006).

Prevenir e/ou retardar o surgimento das complicações do DM exige uma complexa interação entre adesão ao tratamento, controle alimentar, prática de atividades físicas e o controle de peso corporal. O objetivo do tratamento é manter os níveis glicêmicos compatíveis com os fisiológicos. O acompanhamento da hemoglobina glicada (HbA1c) é o método mais confiável para se avaliar a glicemia crônica do paciente (NATHAN *et al*, 2008).

Nos últimos anos, vários esforços têm sido direcionados para a descoberta de tratamentos que proporcionassem maior conforto posológico ao paciente e redução dos episódios de hipoglicemia, principal limitação das insulinas padrão. Sob esta alegação, surgiram os análogos de insulina. Esses fármacos com estrutura química análoga à da insulina humana podem ser classificados como sendo de ação prolongada: glargina e detemir; ou de ação rápida: lisinaprolina (lispro), glulisina e aspart.

O primeiro análogo de insulina desenvolvido foi a glargina (Hirsch, 2005), aprovado para uso em humanos pela Agência Europeia de Medicamentos em 2000 e introduzido na prática clínica nos primeiros anos desta década. No Brasil, o medicamento obteve registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2003¹, quando começou a ser comercializado, conquistando espaço entre profissionais de saúde e pacientes. O marketing do laboratório fabricante incentivava o uso do medicamento ao prometer redução de episódios de hipoglicemia e maior comodidade para o paciente com a utilização única diária (COHEN *et al*, 2010).

Em 2005, motivado pelo aumento progressivo de ações judiciais para obter o medicamento, o Estado de Minas Gerais incorporou a glargina à sua Relação de Medicamentos para pacientes com diabetes melittus tipo 1 (DM1)². Entre 2005 e 2006, o análogo foi o terceiro item mais demandado judicialmente à Secretaria de Estado de Saúde (SES/MG) (MACHADO *et al*, 2011). Atualmente, o medicamento é disponibilizado pelo Sistema de Único de Saúde (SUS) em Minas Gerais para 2.632 pacientes³.

Apesar da expectativa, estudos recentes sobre o assunto não respaldam a superioridade clínica da glargina em relação ao tratamento padrão e não demonstraram maior potencial em reduzir ou prevenir as complicações microvasculares decorrentes do diabetes (SINGH *et al*, 2009; IQWIG, 2005; PLANK *et al*, 2005). Por outro lado, os gastos do Tesouro Estadual de Minas Gerais com o financiamento da glargina têm mostrado tendência ininterrupta de crescimento, atingindo o custo aproximado de R\$10 milhões em 2011⁴ (Gráfico 01). No Brasil, a diferença percentual encontrada entre os custos de tratamento com o análogo glargina em relação à insulina NPH foi de 536% (BRASIL, 2010). Sendo assim, questiona-se a pertinência da manutenção do produto em rede pública.

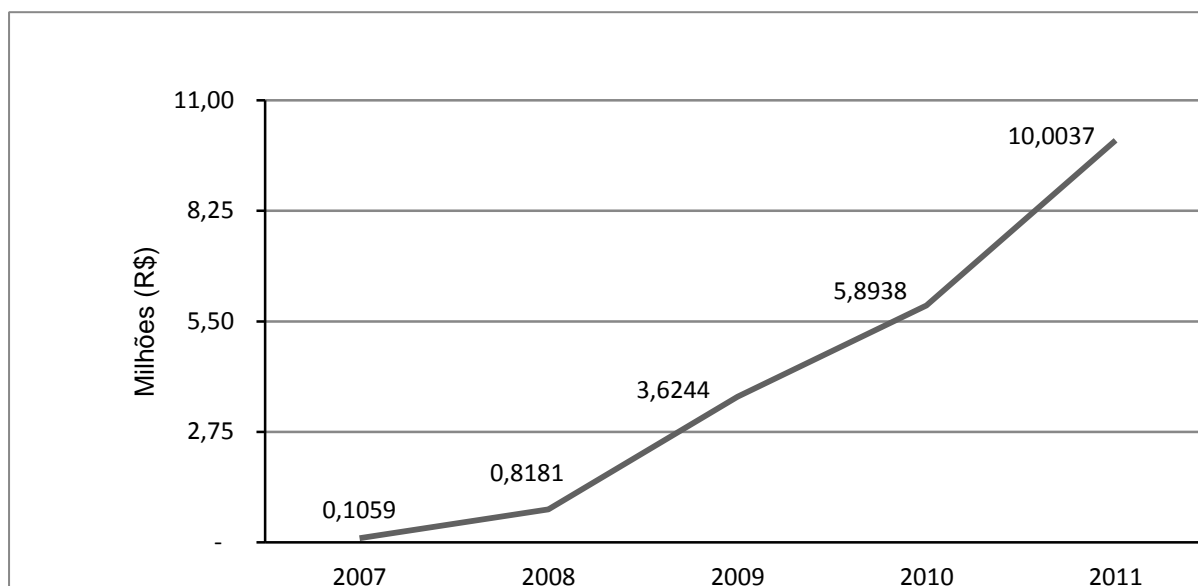
¹ Resolução nº 1.267, de 05 de agosto de 2003. Diário Oficial República Federativa do Brasil, 7 Ago. 2003.

² Deliberação CIB-SUS/MG nº 196, de 30 de setembro de 2005.

³ Dados obtidos do Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SiGAF) junto à SES/MG em dezembro de 2011.

⁴ Dados obtidos junto à Diretoria de Medicamentos de Alto Custo (SES/MG).

Gráfico 1 Gastos com glargina em Minas Gerais (2007-2011)



Ademais, não foram identificados estudos que descrevessem o perfil de utilização do análogo glargina entre pacientes com DM1 no Brasil. Esse trabalho pretende avaliar a eficácia desse medicamento e descrever o perfil de sua utilização no SUS/MG, inclusive enfocando o controle glicêmico dos pacientes com vistas a subsidiar o gestor na tomada de decisão.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DIABETES MELLITUS

2.1.1 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES *MELLITUS*

O DM é uma doença metabólica caracterizada pela presença de hiperglicemia – níveis anormalmente elevados de glicose no sangue - e desregulação do metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios. A hiperglicemia crônica é a principal característica da doença resultando de defeito na secreção de insulina pelo pâncreas, resistência das células do organismo à ação da insulina ou ambos. A continuidade dos altos níveis de glicose no sangue pode afetar a quase todos os tecidos do corpo e está associado a complicações significativas de múltiplos órgãos, incluindo os olhos, nervos, rins e vasos sanguíneos. Estas complicações são responsáveis pelo alto grau de morbimortalidade observadas na população diabética (AKINTOYE, *et al* 2008).

2.1.1.1 Diabetes Mellitus Tipo 2

Do total de pacientes portadores de DM cerca de 90% é acometido pelo DM2. Esta variação do DM é caracterizada por resistência dos tecidos periféricos à insulina endógena e secreção insuficiente de insulina pelas células beta pancreáticas. A etiologia do DM2 é multifatorial incluindo predileção genética, idade avançada, obesidade e sedentarismo (AKINTOYE, *et al*, 2008).

O tratamento geralmente é iniciado com antidiabéticos orais podendo evoluir para a insulino terapia.

2.1.1.2 Diabetes mellitus gestacional

DM gestacional é o estado de hiperglicemia desenvolvido por mulheres durante a gestação. Nos Estados Unidos, 2-5% das mulheres grávidas desenvolvem este tipo de DM que aumenta de maneira significativa a morbimortalidade perinatal. Assim como no DM2, pacientes obesas e em idade avançada têm possibilidade aumentada de desenvolverem DM gestacional. Entretanto, a maioria das mulheres retorna aos níveis normoglicêmicos após a gestação (AKINTOYE, *et al* 2008).

2.1.1.3 Diabetes mellitus tipo 1

DM1 é a condição em que a destruição das células beta pancreáticas levam geralmente a ausência absoluta de insulina endógena. A etiologia está associada à predisposição genética,

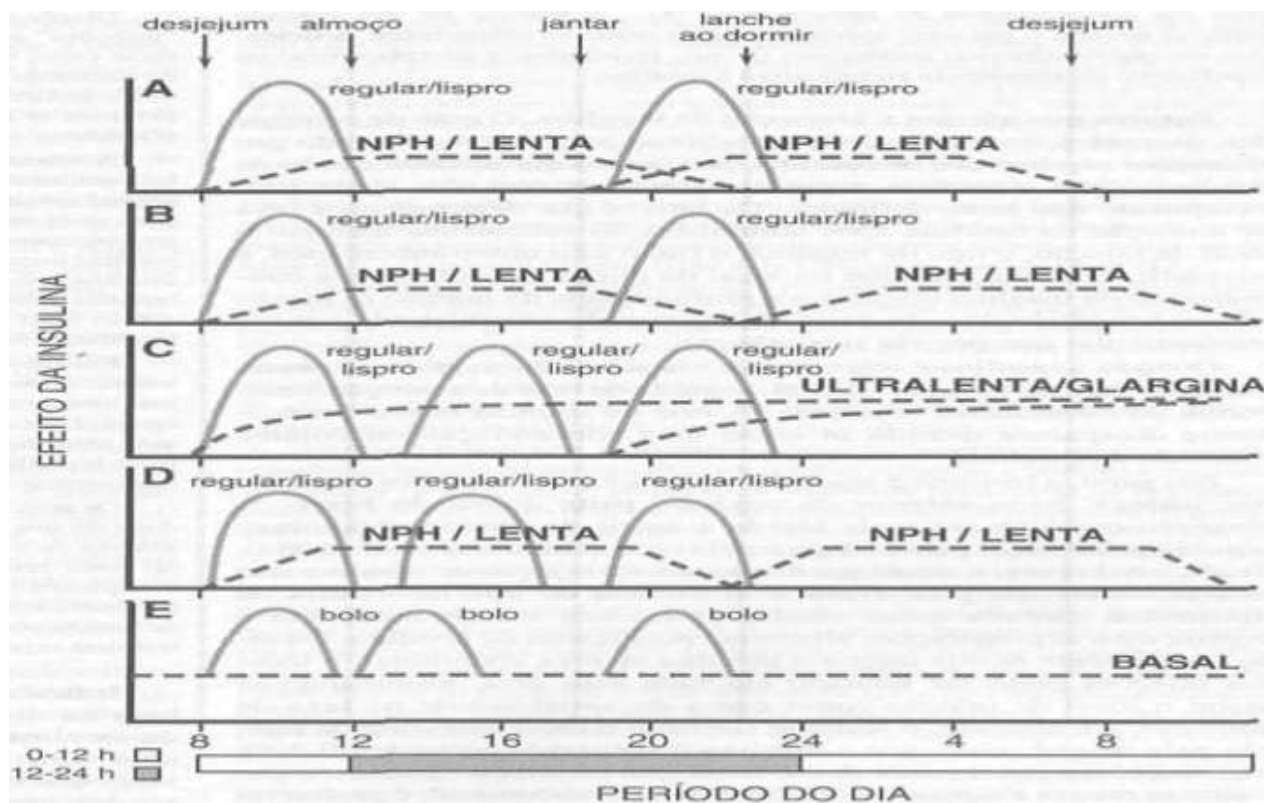
exposição viral e à toxinas ambientais. Uma ativação anormal das células mediadoras T do sistema imune em indivíduos suscetíveis levam a uma resposta inflamatória nas ilhotas, assim como a uma resposta humoral com produção de anticorpos contra as células beta pancreáticas. O DM1 acomete de 5-10% dos pacientes diabéticos com início, predominantemente, na infância e adolescência (DANEMAN, 2006).

2.1.2 PLANO TERAPÊUTICO

A primeira escolha no tratamento de pacientes portadores de DM que ainda produzem uma quantidade satisfatória de insulina endógena são os hipoglicemiantes orais. Esses fármacos estimulam a liberação de insulina pelas células pancreáticas (sulfoniluréias) ou diminuem a produção de glicose pelo fígado (biguanidas) (GOODMAN *et al*, 2006). Apresentam a vantagem da comodidade da forma oral.

Quando a produção endógena de insulina não é mais suficiente para manter o equilíbrio glicêmico faz-se necessária a insulino terapia. A insulina é a base do tratamento dos pacientes DM1 e de muitos pacientes com DM2. Geralmente, é utilizada na forma subcutânea, mas, existem também as formas intramuscular e intravenosa (GOODMAN *et al*, 2006).

A classificação das preparações de insulina pode se dar quanto a sua origem – humana, suína, bovina ou mista – ou quanto à duração de sua ação - curta, intermediária ou longa. Para se atingir um estado de euglicemia, geralmente, utiliza-se esquemas complexos com a combinação de insulina de ação rápida antes das refeições e de ação intermediária ou lenta antes do jantar ou café da manhã ou ambos. A figura 1, a seguir, representa os esquemas comuns de multidoses de insulina (GOODMAN *et al*, 2006).



A. Um esquema típico “misto repartido”, que consiste em duas injeções diárias de uma mistura de insulina regular (regular ou lispro) e de ação intermediária (NPH ou lenta). B. Variação em que a dose noturna de insulina de ação intermediária é retardada até a hora de deitar, a fim de aumentar a quantidade de insulina disponível na manhã seguinte. C. Esquema que incorpora a insulina ultralenta ou glargina. D. Variação que inclui insulina de ação curta antes das refeições, com insulina de ação intermediária no jejum e ao deitar. E. Padrões de administração de insulina com esquema de infusão subcutânea contínua.

Figura 1 Esquemas comuns de multidoses de insulina

Fonte: Goodman *et al*, 2006.

Uma importante reação adversa causada pelas insulinas é a hipoglicemia. Ao longo do século XX, buscou-se a produção de preparações de insulina mais eficazes e seguras. Assim se deu o desenvolvimento dos análogos de insulina.

A glargina foi aprovada para uso clínico nos Estados Unidos em 2001, sendo o primeiro análogo de insulina introduzido no mercado (HIRSCH, 2005). Este análogo é produzido pela substituição da glicina pela asparagina na posição A21 da molécula de insulina e pela adição de duas moléculas de arginina na posição B30. Estas alterações modificam o pH da preparação tornando-a menos solúvel o que leva a precipitação no tecido subcutâneo, retardando a absorção - início de ação 2-5 horas após a injeção. Por esse motivo, a glargina é administrada apenas uma vez ao dia - duração do efeito de 18-24 horas - sem pico de ação pronunciado - entre 5-24 horas. Apresenta aspecto claro e pH ácido - igual a 4,0 - impossibilitando sua mistura à outras preparações de insulina (HIRSCH, 2005; GOODMAN

et al, 2006). A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2010) classifica o fármaco como A10AE04 no *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC).

Insulinas apresentam um importante papel no controle da cetoacidose diabética e no controle glicêmico. A meta é a manutenção da concentração da hemoglobina glicada (HbA1c), principal parâmetro para controle, em até $\leq 7,0\%$ para pacientes a partir de 20 anos, até $\leq 7,5\%$ para pacientes entre 13 e 19 anos e até $\leq 8\%$ para pacientes até 12 anos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

2.2 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO SUS

A Política Nacional de Medicamentos é o instrumento baseado nos princípios e diretrizes do SUS que apresenta o propósito de garantir acesso aos medicamentos considerados essenciais à saúde da população. Para a sua implementação é necessária a definição ou redefinição de planos, programas e atividades específicas nas esferas federal, estadual e municipal (BRASIL, 2001).

Medicamentos essenciais são definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como:

“...aqueles que servem para satisfazer às necessidades de atenção à saúde da maioria da população. São selecionados de acordo com a sua relevância na saúde pública, provas quanto a eficácia e a segurança e com estudos comparados de custo-efetividade. Devem estar sempre disponíveis, nas quantidades adequadas, nas formas farmacêuticas requeridas e a preços que os indivíduos e a comunidade possam pagar...”

A seleção destes medicamentos, pelo Ministério da Saúde, baseia-se nas prioridades nacionais de saúde, bem como na segurança e eficácia terapêutica comprovadas por meio da medicina Baseada em Evidências. No caso específico do tratamento do diabetes, doença altamente prevalente na população mundial e brasileira, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2012 (RENAME) apresenta como opções os hipoglicemiantes orais - glibenclamida comprimido 5 mg, gliclazida comprimido de liberação controlada 30 e 60 mg e comprimido 80 mg e cloridrato de metformina comprimido 500 mg e 850 mg – e, as insulinas humanas - NPH suspensão injetável 100 UI/mL e regular solução injetável 100 UI/mL.

Análogos de insulina não são contemplados pela RENAME. Boletim recentemente publicado pela Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia e Saúde, concluiu que:

“... as evidências clínicas atualmente disponíveis não suportam a superioridade clínica das insulinas análogas em relação à NPH, e como os custos associados

às primeiras são superiores, os recursos financeiros devem ser direcionados para a estruturação de programas que visem a maximização dos benefícios do tratamento atualmente disponível no SUS para o controle da DM1 (REBRATS, 2010).”

Alguns Estados optaram pela padronização de um ou mais análogos de insulina às suas relações de medicamentos. Minas Gerais padronizou o análogo glargina, por meio da Resolução SES/MG n° 1.761, de 10 de fevereiro de 2005 para pacientes com DM1.

O Protocolo publicado pela Resolução SES n° 2.359, de 17 de junho de 2010, estabelece os critérios de inclusão e a documentação necessária para aquisição do medicamento. A saber: laudo para solicitação/autorização de medicamentos de dispensação excepcional e estratégicos preenchido, relatório e prescrição médica, exames de glicemia jejum, prandial e hemoglobina glicada e comprovação da presença de autoanticorpos para pacientes com diagnóstico tardio de DM1. Os documentos devem ser encaminhados às Gerências/Superintendências Regionais de Saúde (GRS/SRS) responsável pelo município de residência do paciente. O processo é avaliado por médico parecerista da SES/MG e deve ser renovado a cada seis meses.

Em 2009, o Estado de Minas Gerais lançou um processo técnico-científico fundamentada em diretrizes internacionais para a avaliação de tecnologias de saúde e fundou a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), com mandato de recomendar a inclusão ou exclusão de novos medicamentos e insumos na Relação de Medicamentos distribuídos pelo SUS/MG. Nesse mesmo ano, CFT/SES/MG foi informada dos resultados de estudos que indicam um maior risco de malignidade em pacientes diabéticos tratados com o análogo glargina (HEMKENS, 2009; JONASSON, 2009). Este fato motivou a SES/MG a solicitar ao Centro Colaborador do SUS - Avaliação de tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, um parceiro da SES/MG em estudos técnico-científicos, a avaliação da eficácia e segurança do análogo glargina da insulina em pacientes com diabetes tipo 1 (DM1).

3.OBJETIVOS

GERAL

Analisar a eficácia e o perfil de utilização do análogo glargina da insulina entre pacientes com DM1 no Estado de Minas Gerais, com vistas a subsidiar o gestor na tomada de decisão.

ESPECÍFICOS

- Avaliar a eficácia e a segurança do análogo glargina em pacientes com DM1 por meio da realização de Revisão Sistemática de Literatura.
- Descrever o uso do análogo glargina por indivíduos com DM1 no âmbito do SUS em Minas Gerais, segundo suas características demográficas, clínicas e laboratoriais.
- Avaliar o controle glicêmico dos pacientes em uso de glargina no SUS/MG por meio de suas medidas de hemoglobina glicada.

4.MÉTODOS

1.1. ESTUDO DA EFICÁCIA DA GLARGINA - REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

4.1.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada revisão sistemática de artigos publicados nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Cochrane Controlled Trials Databases* e *NHS Centre for Reviews and Dissemination* para identificar estudos relevantes publicados no período de janeiro de 1970 a julho de 2009. Foram selecionados estudos que abordavam a eficácia do análogo glargina utilizado para o tratamento de pacientes diabéticos do tipo 1, incluindo análise de sobrevida, definição da resposta e efeitos adversos. Foi utilizado o *software Reference Manager*.

O processo de busca utilizou as seguintes palavras-chave:

{Diabetes mellitus Type 1} OR {Diabetes mellitus tipo 1} OR {insulina glargina} OR {insulin glargine} OR {insulina NPH} OR {insulin NPH} OR {insulina regular} OR {insulin regular} OR {insulina NPH animal} OR {insulina NPH recombinante} OR {insulina regular animal} OR {insulina regular recombinante} OR {insulin animal NPH} OR {insulin recombinant NPH} OR {insulin animal regular} OR {insulin recombinant regular} AND Humans AND {english} OR {spanish} OR {portuguese} AND {efficacy} OR {effectiveness} OR {cost-effectiveness}.

4.1.2 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram selecionados estudos cuja intervenção contemplava monoterapia com análogo glargina ou regimes combinados com outras insulinas; Para a exclusão dos estudos foram considerados os seguintes critérios: aqueles publicados em idiomas outros que não o Inglês, o Português ou o Espanhol; que não fossem realizados em humanos; que não fossem relacionados ao DM 1; que não apresentassem pelo menos uma das medidas de resultados de eficácia e/ou segurança consideradas - concentração sanguínea de hemoglobina glicada, medidas de glicemia, episódios de hipoglicemia, redução de ocorrências microvasculares e macrovasculares e efeitos adversos.

Inicialmente, para verificar se os artigos atendiam aos critérios de inclusão, os títulos de todos os estudos identificados foram avaliados. Na segunda fase, os resumos foram avaliados

por dois revisores independentes. Os estudos em que não houve concordância entre os revisores quanto à inclusão na revisão, foram analisados por um terceiro revisor.

Apenas os ensaios clínicos randomizados controlados foram incluídos na revisão final. Revisões sistemáticas de ensaios clínicos, identificadas no processo de busca, foram utilizadas para a comparação e discussão dos resultados.

4.1.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Para avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados controlados foi utilizada a escala de Jadad modificada (WOODROFFE, 2005). O processo de avaliação da qualidade dos estudos também foi realizado por dois revisores independentes com a participação de um terceiro revisor quando não houve consenso.

Os dados coletados dos artigos selecionados foram organizados em planilha, de acordo com autor e ano de publicação, número de participantes, tempo do estudo e tempo de seguimento, protocolo de tratamento e escores de qualidade obtidos pela escala adotada.

4.2 PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA POR INDIVÍDUOS COM DM1 DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELO HORIZONTE

Este estudo descreve o perfil de utilização do análogo glargina, a partir da construção de uma coorte histórica dos pacientes adstritos à SRS/BH, com diagnóstico de DM1, que recebiam o medicamento no período de junho de 2009 a janeiro 2011.

4.2.1 COLETA DE DADOS

Foram coletados os dados dos processos administrativos para o provisionamento de glargina de todos os pacientes que chegaram à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) para análise do médico parecerista – para primeira análise ou renovação do processo - no período de julho de 2009 a janeiro de 2011 (n=479). Os pacientes que apresentaram parecer favorável quanto ao recebimento do medicamento (n=408) foram relacionados para o estudo. Os dados de HbA1c destes pacientes foram coletados retrospectivamente entre maio e agosto de 2012, exceto para 15 pacientes, cujos processos não estavam disponíveis para coleta, possivelmente por estarem em reavaliação, o que ocorre a cada seis meses. Assim, foram analisados os dados de 393 indivíduos com DM1 foram analisados. O número de exames de HbA1c variou para cada paciente, dependendo da data de início de recebimento do medicamento.

4.2.2 VARIÁVEIS

- Sócio demográficas: idade, faixa etária, sexo, índice de massa corporal (IMC) e município de residência;
- Clínicas: comorbidades associadas e histórico de internação;
- Laboratorial: HbA1c;
- Relacionadas aos medicamentos: dose diária de glargina prescrita, número de aplicações diárias de glargina prescrita, associação com análogos de insulina de ação rápida, associação com insulina humana regular;
- Relacionadas aos processos: médico prescritor e status (ativo/inativo);
- A variável controle glicêmico foi construída. Considerou-se como controle adequado o valor de hemoglobina glicada $\leq 7,0\%$ para pacientes a partir de 20 anos, $\leq 7,5\%$ para pacientes entre 13 e 19 anos e $\leq 8\%$ para pacientes até 12 anos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

4.2.3 ANÁLISE DOS DADOS

A estatística descritiva dos dados coletados foi realizada por medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e distribuição de frequências para as variáveis categóricas. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Foi utilizado o teste não paramétrico de Mann Whitney para comparação das medianas, uma vez que as variáveis não seguiam a distribuição normal. Para a comparação das variáveis categóricas, foram utilizados os testes Qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher. Este último, apenas quando 25,0% das caselas da tabela de contingência apresentaram ocorrências menores do que cinco. Para todas as análises estatísticas foi adotado o nível de significância de 5%. Tratamento e análise dos dados foram realizados por meio dos programas Microsoft Excel® 2007 e SPSS® 18.

Para a análise dos fatores que influenciaram o controle do diabetes foi realizada análise de regressão logística com os pacientes que apresentaram um resultado de HbA1c (glicêmico) no intervalo de três a seis meses após a segunda medida (n=148) - intervalo recomendado para a realização do exame (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

Considerou-se o valor de $p < 0,20$ para inclusão da variável no modelo múltiplo. Na análise múltipla, as variáveis explicativas foram: município de residência, IMC, idade, sexo e associação com análogo de insulina de ação rápida.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer ETIC nº 0588.0.203.000-09) (ANEXO 1).

4.4 LIMITAÇÕES

A base de dados foi construída a partir das informações fornecidas pela SES/MG e a qualidade desta informação é dependente dos processos envolvidos no registro e na disponibilização dos dados por sistemas de informação. Sendo assim, é possível a existência de dados imprecisos, típicos de bases de dados secundárias, causados por falhas na alimentação da base de dados que podem culminar em sub ou superestimação das análises.

5.RESULTADOS

5.1 EFICÁCIA DO ANÁLOGO GLARGINA

5.1.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de pesquisa identificou inicialmente 803 títulos e resumos. Foram excluídos 666 estudos pelos títulos. Desses, nove foram excluídos por não terem sido realizados em seres humanos, 108 por não serem relacionados ao DM1, 546 por não apresentarem resultados comparativos em relação à efetividade dos medicamentos estudados e três por não apresentarem pelo menos uma das medidas de resultados de eficácia e/ou segurança considerados (concentração sanguínea de hemoglobina glicada, medidas de glicemia, episódios de hipoglicemia, redução de ocorrências microvasculares e macrovasculares, efeitos adversos, análise de sobrevida). Restaram 137 artigos para análise dos resumos; destes 79 foram excluídos pelos motivos mencionados acima, respectivamente nas quantidades de: 6, 4, 64 e 5 (Figura 2).

Dessa forma, restaram para a revisão completa 58 artigos, 50 deles classificados como estudos de efetividade. Assim, oito ensaios clínicos foram selecionados para análise, sendo que um deles não foi recuperado. Além dos artigos provenientes de busca eletrônica, um outro artigo foi selecionado por busca manual. A busca e a seleção de artigos estão esquematizadas na figura 2.

Para os oito ensaios clínicos incluídos, o escore de avaliação metodológica foi, em média, 2,25 pontos. Conforme Tabela 1, nenhum estudo obteve pontuação 5 ou 6, considerada como de alta qualidade/baixo risco de viés, enquanto três obtiveram escore 3 ou 4, demonstrando qualidade apropriada/moderado risco de viés. Cinco estudos tiveram pontuação entre 0 e 2: qualidade pobre/alto risco de viés. Dentre os critérios de Jadad, as principais limitações dos estudos foram: ausência de mascaramento dos dados do avaliador ou participante: oito estudos; método de randomização inapropriado: 05 estudos; ausência de análise com intenção de tratar (ITT): três estudos, ausência de descrição dos participantes excluídos ou que abandonaram o tratamento: um estudo (Tabela 1).

Todos os estudos foram abertos e investigaram o uso do análogo glargina, uma vez ao dia. A ausência de mascaramento foi justificada pela diferença de aspecto físico entre as insulinas.

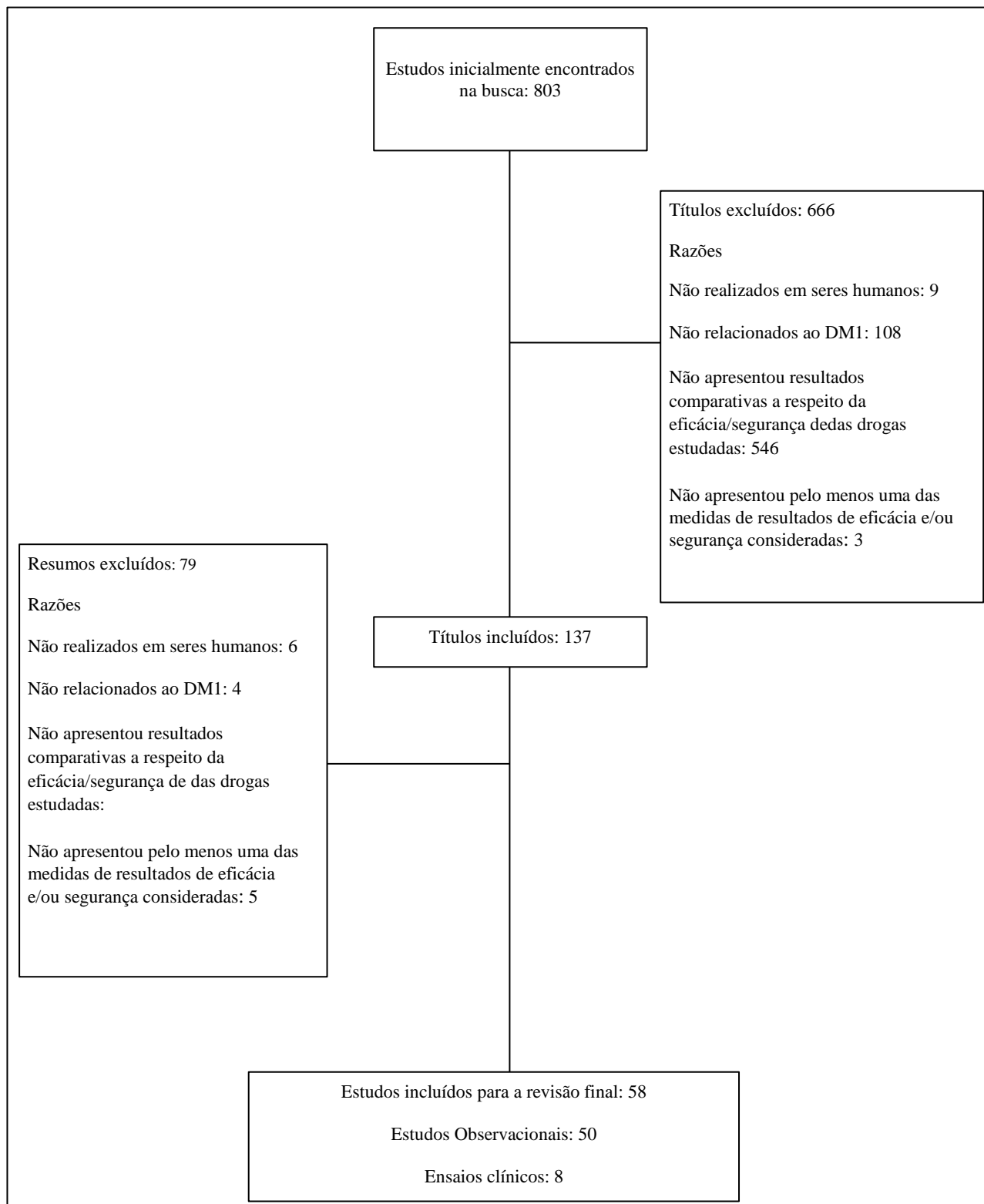


Figura 2 Apresentação esquemática dos artigos incluídos na revisão sistemática

No estudo de White et al (2009), a avaliação dos resultados foi cegada e nos estudos Rosenstock et al (2000) e Pieber et al (2000) onde foram comparadas duas concentrações diferentes do análogo glargina com outra insulina, houve mascaramento para a comparação entre as concentrações da glargina. Todos os estudos foram descritos como aleatórios; destes, três, Doyle et al (2004), Raskin et al (2000) e Chatterjee et al (2007), citaram o método de randomização. A realização de análises com ITT foi descrita em cinco estudos; em um deles, Schober et al (2002), a análise não foi realizada em toda a população ITT e portanto é considerada inapropriada.

Tabela 01 Classificação dos Ensaio Clínicos pela Escala de Jadad Modificada

Artigo	Rando mizaçã o	Rando mizaçã o Aprop riada	Rando mizaçã o inaprop riada	Mascar amento	Mascar amento Aprop riado	Saídas/ retirada s	Análise de Intençã o de Tratar	Score
Rosenstock et al, 2000	1	0	-1	0	0	1	1	2
Raskin et al, 2000	1	1	0	0	0	1	1	4
Pieber et al, 2000	1	0	-1	0	0	0	0	0
Schober et al, 2002	1	0	-1	0	0	1	1	2
Doyle et al, 2004	1	1	0	0	0	1	1	4
Chatterjee et al, 2007	1	1	0	0	0	1	0	3
Chase et al, 2008	1	0	-1	0	0	1	1	2
White et al' 2009	1	0	-1	0	0	1	0	1

5.1.2 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES E INTERVENÇÃO

A idade mínima de inclusão foi de cinco anos e a máxima de 80. Dos 1591 participantes estudados, 56,76% eram do sexo feminino e 43,24% do sexo masculino. Pieber et al (2000) e Schober et al (2002) não fizeram distinção entre os diferentes grupos étnicos; nos demais estudos a maioria dos envolvidos era de caucasianos.

Os estudos compararam glargina uma vez ao dia, NPH uma ou duas vezes ao dia como terapia basal e os análogos ultra-rápidos lispro e aspart em injeções múltiplas ou infusão contínua subcutânea como componente prandial. Pieber et al (2000) e Schober et al (2002) utilizaram insulina regular humana como componente prandial.

Foram citados como motivo de censura nos estudos: perda de seguimento, hipoglicemia, reação adversa à aspart, desidratação, câncer de pâncreas (não relacionado ao tratamento), não determinação de HbA1C na linha de base, eventos adversos, problemas relacionados aos mecanismos de monitoração glicêmica automática (CGMS) e retirada de consentimento.

Comorbidades associadas foram pesquisadas, mas não discutidas pelos estudos.

Tabela 02 Características dos ensaios clínicos selecionados

Ensaio	Idade	Sexo (feminino) (n, %)	Etnia (n, %)	Intervenção	Objetivo	Participantes (n)	Tempo de seguimento (meses)	Participantes que concluíram o estudo (n (%))	Patrocinados	Escala de Jadad
Rosenstock et al (2000) Estados Unidos	18-70	Glargina 30 40 Glargina 80 42 NPH 41 Total 123 (48%)	brancos 93,8%	Glargina + regular NPH + regular	Avaliar duas formulações de glargina em segurança e eficácia no tratamento de pacientes com DMT1.	257	1	256 (99,6)	Sanofi-aventis	2
Raskin et al (2000) Canadá	18-80	306 (49,4%)	brancos 600 negros 16 hispanicos 9 outros 3	Glargina + lispro NPH + lispro	Avaliar a eficácia e segurança da glargina como componente basal no DMT1.	619	4	588 (94,9)	Sanofi-aventis	4
Pieber et al (2000) França	18-70	130 (39%)	-	HOE 901 + regular NPH + regular	Comparar a eficácia da HOE 901 com NPH no DMT1.	333	1	-	Sanofi-aventis	0
Schober et al (2002) Áustria	5-16	glargina 77 (44,3%) NPH 91 (52%) total 168 (48,1%)	-	glargina + regular NPH + regular	Comparar a eficácia e segurança da glargina com NPH DMT1 em crianças e adolescentes.	361	6	349 (96,7)	Sanofi-aventis	2

Tabela 02 Características dos ensaios clínicos selecionados

Ensaio	Idade	Sexo (feminino) (n, %)	Etnia (n, %)	Intervenção	Objetivo	Participantes (n)	Tempo de seguimento (meses)	Participantes que concluíram o estudo n (%)	Patrocina- dos	Escala de Jadad
Doyle et al (2004) Estados Unidos	8-21	18 (56,2%)	brancos 24 hispanicos 5 negros 3	Glargina +aspart aspart	Comparar a eficácia da CSII com MDI com glargina na redução dos níveis de HbA _{1c} em crianças e adolescentes com DM1.	32	4	31 (96,8)	Sanofi- aventis Novo Nordisk	4
Chatterjee <i>et al</i> (2007) Inglaterra	18-75	27 (45%)	européus 58 sul asiáticos 2	glargina + aspart NPH + aspart	Comparar a eficácia da glargina e aspart com insulina NPH e aspart no DM1.	60	24	53 (88,3)	Sanofi- aventis Novo Nordisk	3

Tabela 02 Características dos ensaios clínicos selecionados

Ensaio	Idade	Sexo (feminino) (n, %)	Etnia (n, %)	Intervenção	Objetivo	Participantes (n)	Tempo de seguimento (meses)	Participantes que concluíram o estudo n (%)	Patrocina dos	Escala de Jadad
Chase <i>et al</i> (2008) Estados Unidos	9-17	glargina 45 (53,6%) NPH/lente 44 (52,4%) Total 52,9%	brancos glargina 71 (84,5%) NPH/lenta 68 (81%) negros glargina 0 (0%) NPH/lenta 7 (8,3%) asiáticos glargina 2 (2,4%) NPH/lenta 2 (2,4%) hispanicos glargina 7 (8,3%) NPH/lenta 4 (4,8%) multiracial glargina 2 (2,4%) NPH/lenta 1 (1,2%) outros glargina 2 (2,4%) NPH/lenta 2 (2,4%)	Glargina + lispro NPH/lente + lispro	Comparar a eficácia e segurança da glargina com NPH em crianças e adolescentes com DM1.	175	6	157 (89,7)	Sanofi-aventis	2

Tabela 02 Características dos ensaios clínicos selecionados

Ensaio	Idade	Sexo (feminino) (n, %)	Etnia (n, %)	Intervenção	Objetivo	Participantes (n)	Tempo de seguimento (meses)	Participantes que concluíram o estudo n (%)	Patrocina dos	Escala de Jadad
Brancos <i>et al</i> (2009) Estados Unidos	9-17	42 (46,6%)	brancos 81 asiáticos 2 hispanicos 5 multiétnicos 1 outros 1	glargina +lispro NPH/lente + lispro	Comparar eficácia e segurança da glargina com NPH/lenta em crianças e adolescentes com DMT1 usada como componente basal.	90	6	69 (76,6)	Sanofi- aventis	1

5.1.3 MEDIDAS DE RESULTADO

A eficácia do análogo glargina foi avaliada em todos os estudos. White et al (2009) não observaram diferenças estatisticamente significativas entre glargina e insulina NPH nos resultados de glicemia obtidos por monitoração automática contínua. A glicemia em jejum apresentou diferença significativa a favor da glargina em Rosenstock et al (2000): 81 mmol/L com glargina (30), 86 mmol/L com glargina (80) e 87 mmol/L com NPH ($p < 0,001$); e Schober et al (2002): redução de 1,29 mmol/L para o grupo da glargina e de 0,68 para o grupo da NPH ($p = 0,02$). Raskin et al (2000) também demonstraram vantagens da glargina sobre a NPH nos níveis de glicose plasmática e sanguínea de jejum na linha de base, no desfecho e em todas as semanas em que foram aferidas. Entretanto, houve menor frequência de hipoglicemia noturna em usuários da insulina NPH quando comparados à glargina ($p = 0,06$).

O estudo de Pieber et al (2000), encontrou diferença significativa ($p = 0,030$) na comparação global dos valores de HbA1c, nos pacientes em uso do análogo glargina (30 e 80): 7,71 e 7,77% e de NPH, 7,88%. Chatterjee et al (2007) encontraram valores de HbA1c no desfecho de 8,07% para os usuários de glargina e de 8,26% para os pacientes em uso de NPH ($p = 0,04$); para a glicose plasmática de jejum os valores médios foram de 8,42 mmol/L para os usuários de glargina e de 11,42 mmol/L para os pacientes tratados com NPH ($p = 0,01$).

Tabela 3 Vantagens na redução dos níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1c) e episódios de hipoglicemia

Estudo	Vantagem estatisticamente significativa na redução dos episódios de hipoglicemia	Vantagem estatisticamente significativa na redução dos níveis de HbA1c
Rosenstock <i>et al.</i> , 2000	NPH	*
Raskin <i>et al.</i> , 2000	NS	NS
Pieber <i>et al.</i> , 2000	Glargina	Glargina
Schober <i>et al.</i> , 2002	**	NS
Doyle <i>et al.</i> , 2004	**	Aspart (infusão contínua)
Chatterjee <i>et al.</i> , 2007	NS	Glargina
Chase <i>et al.</i> , 2008	Glargina	NS
White <i>et al.</i> , 2009	*	NS

* Não avaliado no estudo; ** p valor não estava presente; NS: Sem vantagem estatisticamente significativa encontrada.

Apenas um estudo de 16 semanas (Doyle et al, 2004) comparou o análogo glargina com aspart. Obteve-se HbA1c média de $8,2 \pm 1,1\%$ para o grupo da glargina e $8,1 \pm 1,2\%$ para o grupo de CSII de aspart ($p < 0,05$). O número de pacientes que atingiu níveis de HbA1c $\leq 7\%$, em 26 semanas foi de 2 e de 8 ($p < 0,05$) para os dois grupos respectivamente.

A literatura tem mencionado a diminuição de episódios de hipoglicemia como possível vantagem do análogo glargina. White et al (2009), ao analisar esta variável, observaram que a diferença na média ajustada foi estatisticamente significativa no grupo da glargina exclusivamente para os níveis de glicose < 50 mg/dL ($< 2,78$ mmol/L; $p = 0,0198$) e < 40 mg/dL ($< 2,22$ mmol/L; $p = 0,0130$) em comparação com o grupo NPH/lenta. Em Chase et al (2008) o número de pacientes com um ou mais eventos de hipoglicemia < 70 mg/dL foi 85 no grupo da glargina e 88 no grupo NPH/lenta ($p = 0,0298$). No estudo Rosenstock et al (2000) foram observadas diferenças significativas em favor da insulina NPH. Todos os pacientes do grupo HOE 901(U-80), 97,5% dos pacientes do HOE 901(U-30) e 93,2% dos pacientes utilizando NPH sofreram pelo menos um episódio de hipoglicemia ($p = 0,030$). Os demais estudos não apresentaram resultados com significância estatística.

Em Doyle et al (2004), quatro pacientes do grupo da glargina tiveram um episódio de hipoglicemia grave e um paciente no grupo infusão subcutânea contínua de aspart teve hipoglicemia noturna, sem análise de significância estatística.

Em White et al (2009), foi necessário tratamento para eventos adversos graves em 17,6% dos pacientes utilizando glargina e 8,9% dos que utilizaram NPH/lenta; no mesmo estudo, a média de tempo em hipoglicemia na semana 24 foi estatisticamente menor no grupo da glargina. Em Chase et al (2008), 15 (17,6%) pacientes utilizando o análogo glargina e 8 (8,9%) pacientes no grupo NPH/lenta relataram incidência de reação adversa, embora os autores não tenham encontrado significância estatística para esse resultado. No que se refere à incidência de eventos adversos graves, o mesmo estudo apontou para uma maior frequência no grupo que utilizou o análogo glargina ($p < 0,05$).

Reação no local da injeção foi descrito em quatro estudos: Rosenstock et al (2000), Raskin et al (2000), Pieber et al (2000) e Schober et al (2002). Ocorreu um episódio de cetoacidose com a utilização da glargina no estudo Doyle et al (2004). Cetoacidose também foi relatada em Schober et al (2002), grupo utilizando glargina: 1 (0,6%) e NPH: 4 (2,9%).

O índice de massa corporal (IMC) dos participantes no início do estudo variou de 18,8 a 25,7 para todos os estudos avaliados. Não houve alterações significativas de IMC entre os estudos

Chase et al (2008), Doyle et al (2004) e Chatterjee et al (2007), que compararam esta variável durante o acompanhamento dos pacientes.

Os efeitos: neuropatia, nefropatia, retinopatia, cardiopatia, comprometimento dos vasos cerebrais, neoplasias e internações foram pesquisados, mas não foram abordados nos estudos.

5.2 PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA

5.2.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Dos 393 pacientes investigados, 57,5% eram do sexo feminino, com IMC médio igual a 22,48 ($\pm 3,79$), peso médio igual a 61,16 ($\pm 15,08$) e predominância na faixa etária de 20-39 anos (39,9%). O diagnóstico de DM1 apresenta maior frequência na infância e na adolescência, 35% dos pacientes estudados apresentam até 19 anos. Cerca de dois terço dos usuários residiam em Belo Horizonte (Tabela 4).

Em relação às condições de saúde, 20% dos pacientes apresentaram comorbidades associadas e 16,5% histórico de internação hospitalar, segundo seus relatórios médicos. No que tange à terapia medicamentosa, 74,3% dos pacientes utilizam algum análogo de insulina de ação rápida, sendo aspart o mais utilizado (48,3%). Associação com insulina humana regular foi utilizada por 18,6% dos indivíduos (Tabela 4).

A dose diária média de glargina prescrita foi 34,18 UI ($\pm 15,05$ UI). Embora a posologia de glargina recomendada em bula seja de uma injeção diária, 21,4% dos pacientes apresentaram pelo menos uma prescrição médica determinando a utilização do medicamento duas vezes ao dia, e 0,7% três vezes ao dia (Tabela 4). Esta prática foi comum a 35% dos prescritores identificados. Ainda em relação aos profissionais prescritores, foram identificados 191 médicos, com média de 2,0 ($\pm 2,59$) pacientes por médico.

A HbA1c na linha de base demonstrou bom controle de 14,5% dos pacientes (Tabela 4). Em 11,7% dos processos, dados referentes à HbA1c não estavam disponíveis. Desses, 61% iniciaram o tratamento até 2008.

O tempo de acompanhamento variou de 1,9 a 67,8 meses (média 30 ± 13 meses).

Tabela 4 – Características dos pacientes com DM1 que receberam glargina no SUS na SRS de Belo Horizonte, no período de julho/2009 a janeiro/2011

	n	%
Sexo		
Feminino	226	57.5
Masculino	167	42.5

	n	%
Faixa Etária		
até 12 anos	57	14.5
entre 13 e 19 anos	77	19.6
entre 20 e 39 anos	157	39.9
entres 40 e 59 anos	81	20.6
acima de 60 anos	19	4.8
NI	2	0.5
Residência		
Belo Horizonte (BH)	262	66.7
Demais municípios SRS BH	131	33.3
Comorbidades associadas		
Sim	79	20.1
Não	188	47.8
NI	126	32.1
Histórico de Internação		
Sim	65	16.5
Não	160	40.7
NI	168	42.7
Associação análogos ação rápida		
Sim	292	74.3
Não	72	18.3
NI	29	7.4
Análogo de ação rápida associado		
Lispro	120	41.1
Aspart	141	48.3
Glulisina	22	7.5
NI	9	3.1
NA	101	25.7
Associação insulina regular		
Sim	73	18.6
Não	291	74.0

	n	%
NI	29	7.4
Aplicações diárias de glargina		
1	304	77.4
2 ou 3	87	22.1
NI	2	0.5
HbA1c linha de base		
Controlado	57	14.5
Não controlado	290	73.8
NI	46	11.7

NI - Não informado
NA - Não se aplica

5.2.2 CONTROLE GLICÊMICO

Em uma primeira observação do controle glicêmico (Gráfico 2), nota-se uma grande concentração de pacientes com valor de HbA1c >8% na linha de base. Por outro lado, a concentração de pacientes com valores $\leq 6,5\%$ é pequena. A tendência permanece depois da quarta medida de HbA1c - média de 21,3 meses de tratamento (± 9.26 meses) (Gráfico 3).

Gráfico 2 Dispersão dos valores de Hemoglobina Glicada dos pacientes à linha de base

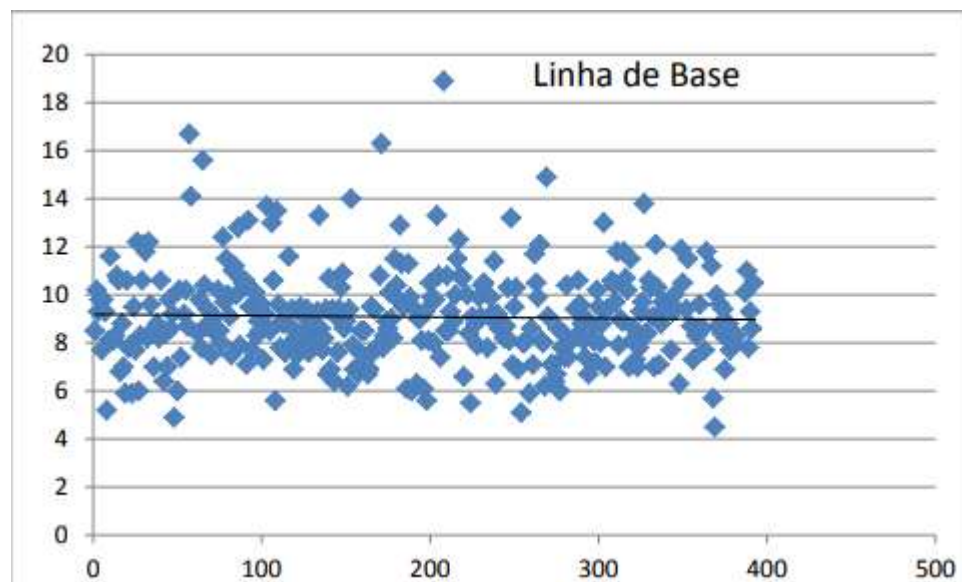
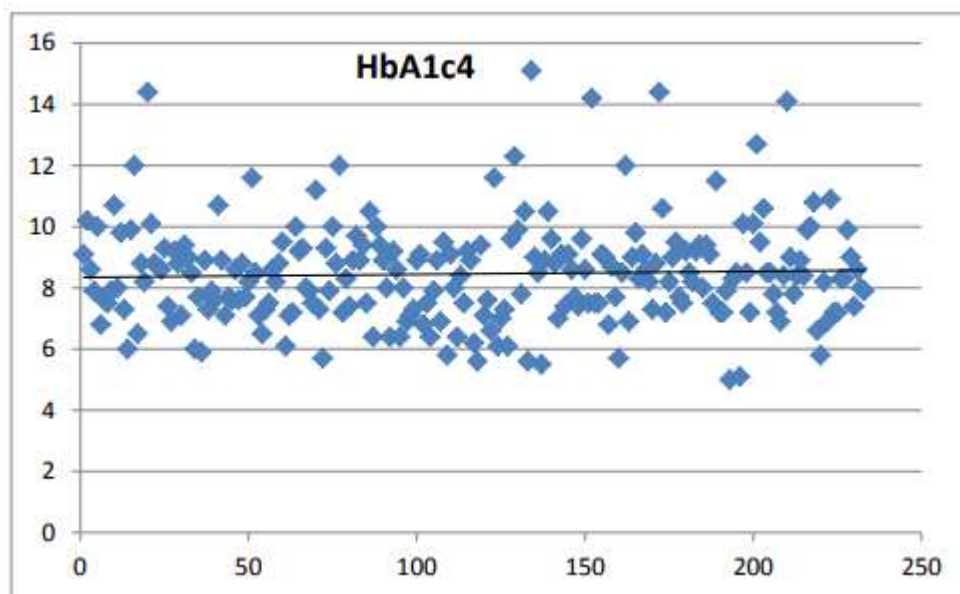
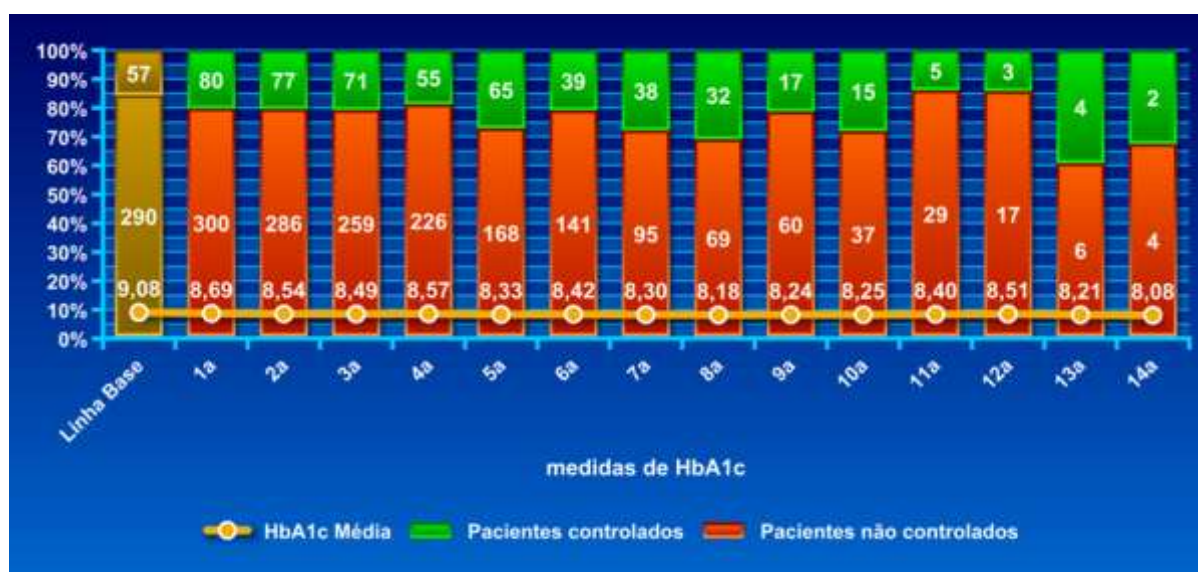


Gráfico 3 Dispersão dos valores de Hemoglobina Glicada dos pacientes na quarta medida (média de 21 meses tratamento)



Os níveis médios de HbA1c mantiveram-se elevados em todas as medidas realizadas, com redução média de, no máximo, um ponto percentual em cerca de 67 meses de acompanhamento. As maiores porcentagens de pacientes com controle adequado ocorreram na 13ª e 14ª medidas (40% e 50%, respectivamente), entretanto, com um número de pacientes pequeno (10 e 6). Nas demais medidas, o controle adequado não ultrapassou 32% dos pacientes, com média de controle de 28% ao longo de todo o período de acompanhamento. Em média, 12% dos pacientes se beneficiaram em relação à linha de base (Gráfico 4). Dentre os resultados considerados controlados entre a primeira e a oitava aferição, 40%, em média, eram $\leq 6,5\%$, indicando risco aumentado de episódios de hipoglicemia.

Gráfico 4 Percentual de pacientes da coorte em relação ao controle glicêmico (HbA1c) ao longo do período de acompanhamento (~67 meses)



Considerando-se apenas aqueles pacientes (n=149) que respeitaram o intervalo recomendado entre os exames (3-6 meses), verifica-se a permanência da média elevada da HbA1c - acima de 8,5% - e do controle glicêmico inadequado - em torno de 80%. A porcentagem média de pacientes beneficiados, em relação à linha de base, cai para 2,4% (Tabela 5).

Tabela 5 – Frequência do controle dos pacientes entre 3-6 meses e entre 6-12 meses após primeira avaliação da HbA1c

	HbA1c após início do uso de glargina	HbA1c entre 3-6 meses após	HbA1c entre 3-6 meses após
n	149	149	80
Intervalo em meses (\pm DP)	-	4,37 (0,92)	4,41 (0,91)
HbA1c Média (\pm DP)	8,59 (1,55)	8,55 (1,62)	8,51 (1,58)
Controle inadequado			
n	120	118	67
%	80,54	79,19	83,75
Controle adequado			
n	29	31	13
%	19,46	20,80	16,25

DP – Desvio Padrão

Estratificando-se esses pacientes pela faixa etária e pelo valor da HbA1c, observa-se em todas as faixas etárias uma maior prevalência de pacientes com valores elevados de HbA1c. Em média, 61% das medidas de HbA1c estavam acima de 8%. Comparando-se as três medidas, observa-se aumento do controle inadequado ao longo das medidas. Dentre os pacientes menores que 13 anos, porém, a diferença na proporção de controlados e não controlados é menor, com grande concentração de pacientes na faixa de HbA1c de 7-8%, nas duas primeiras medidas. A tendência não permanece na terceira medida, onde a maior concentração nessa faixa etária é na faixa de HbA1c de 8-9%, contudo com um número de pacientes menor. Para os pacientes a partir de 20 anos, observou-se na última avaliação, uma alta concentração na faixa de HbA1c de 7-8%, em comparação com as duas primeiras medidas, onde as faixas mais elevadas de HbA1c acumulava maior parte dos pacientes (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos valores de HbA1c de acordo com a faixa etária

	HbA1c após Início do uso de glargina			HbA1c entre 3-6 meses depois			HbA1c entre 3-6 meses depois		
	<13	13-19	>20	<13	13-19	>20	<13	13-19	>20
n	29	29	91	29	29	91	15	16	49
≤7% (%)	17.2	6.9	9.9	20.7	13.8	12.1	6.7	6.3	18.4
7-8% (%)	31.0	20.7	27.5	27.6	27.6	34.1	13.3	12.5	40.8
8-9% (%)	24.1	20.7	33.0	17.2	17.2	25.3	46.7	31.3	24.5
9-10% (%)	10.3	13.8	15.4	24.1	10.3	18.7	6.7	25.0	8.2
10-11% (%)	17.2	31.0	9.9	3.4	17.2	1.1	20.0	12.5	6.1
>11% (%)	0.0	6.9	4.4	6.9	13.8	8.8	6.7	12.5	2.0

A Tabela 7 apresenta a evolução das reduções médias da HbA1c, nota-se uma pequena alteração entre as medidas consecutivas ao longo do tempo, com variações entre -0,39 e 0,16. Em relação ao intervalo médio dos exames, que variou de 3,9 – 9,6 meses, observa-se uma diminuição ao longo das medidas com elevado desvio padrão.

Tabela 7 – Evolução das reduções das medidas de Hemoglobina Glicada

	n	Δ médio	DP	Tempo médio entre medidas (meses)	DP
HbA1c1 - linha de base	337	-0,39	1,75	9,6	5,90
HbA1c2 - HbA1c1	361	-0,11	1,47	6,6	4,85
HbA1c3 - HbA1c2	330	-0,06	1,47	6,4	4,69
HbA1c4 - HbA1c3	281	0,10	1,38	6,3	4,00
HbA1c5 - HbA1c4	234	-0,28	1,58	5,8	3,79
HbA1c6 - HbA1c5	181	0,06	1,50	5,3	3,70
HbA1c7 - HbA1c6	133	0,07	1,20	5,8	4,08
HbA1c8 - HbA1c7	101	0,06	1,20	5,3	3,54
HbA1c9 - HbA1c8	76	0,02	1,23	5,6	3,50
HbA1c10 - HbA1c9	51	0	0,81	6,3	5,03
HbA1c11 - HbA1c10	34	0,16	1,09	5,5	3,75
HbA1c12 - HbA1c11	20	-0,07	0,91	3,9	2,67
HbA1c13 - HbA1c12	10	-0,02	0,84	4,0	2,65
HbA1c14 - HbA1c13	6	0,07	0,78	7,3	4,12

DP – Desvio Padrão

Dos 25 pacientes com HbA1c ≤6,5% na linha de base acompanhados, 7 (28%) tinham até 12 anos de idade, 5 (20%) entre 13 e 19 anos e 13 (52%) 20 anos ou mais. Infere-se que estes pacientes iniciaram o recebimento do medicamento por apresentarem frequência elevada de episódios de hipoglicemia, uma vez que o protocolo contempla apenas pacientes nestas

condições ou com controle inadequado comprovado por exames de HbA1c – não observado na linha de base destes pacientes. Desta forma, neste estudo, considera-se como nível crítico para hipoglicemia níveis de HbA1c de até 6,5%. Embora, seja de conhecimento que episódios de hipoglicemia podem ocorrer em qualquer valor de HbA1c.

Um dos pacientes acompanhados (4%) conservou-se na meta avaliada ao longo do tratamento ($6,5 < \text{HbA1c} \leq 7,5$); manteve-se a tendência ao risco elevado de hipoglicemia em 5 (20%) pacientes, e a HbA1c acima do desejado em 7 (28%) pacientes. Os demais pacientes alternaram entre as três situações. Uma avaliação conjunta mostra que 31,9% das medidas desses pacientes, estavam acima do desejável e 39,5% na faixa crítica para hipoglicemia (Tabela 8).

Tabela 8 – Evolução do controle glicêmico dos pacientes com alto risco de hipoglicemia

Paciente	Linha de base	HbA1c1	HbA1c2	HbA1c3	HbA1c4	HbA1c5	HbA1c6	HbA1c7	HbA1c8	HbA1c9	HbA1c10
Até 12 anos											
1	6.4	6.1	6.8	6.4	6.9	7.7	7.5				
2	6.2	8.7	11.8	9.7	5.4						
3	6.1	7.4	8.0	8.8							
4	6.4	6.6	7.1	9.0	7.7	6.1					
5	6.0	6.7	12.0	9.1	11.1	9.8	8.8	8.7			
6	6.4	6.3	5.4	8.8	8.0	7.6					
7	5.9	6.5	6.7	5.9	8.1						
Entre 13 e 19 anos											
8	6.0	4.9	6.3	6.5	7.1	7.3	7.1	7.6	7.3		
9	5.9	3.6	5.2	6.0	5.2	5.1	5.2	7.6			
10	5.2	7.7	5.0								
11	4.5	11.9	10.1								
12	6.3	6.7	6.9	7.1	7.0	7.3	6.8	6.6	7.0		
A partir de 20 anos											
13	6.0	7.5	5.9	5.9	6.0	6.0	7.0				
14	5.1	7.8	7.9								
15	6.3	6.2	7.3								
16	6.2	8.6	8.5	8.9	7.4	7.9	7.9	8.3	8.7	7.2	
17	6.3	7.8	8.2	7.7	8.1	6.9	6.5	6.7	4.6	9.7	9.1
18	5.5	5.8	5.6	5.5	5.8	6.0					
19	6.1	6.4	7.8	8.5	9.4						
20	4.9	7.0	6.1	6.0	5.8	6.1	6.2	5.9	6.0	6.2	
21	5.6	6.0	6.2	5.7	5.8	6.6					
22	5.9	6.7	5.8								
23	6.0	7.9	7.3	6.2	6.9	7.0	7.3				
24	5.7	6.7	7.0	9.1							
25	5.6	6.1	5.7	6.1	6.0	5.6					

Ao longo do período de acompanhamento, 21 (5,3%) pacientes tiveram seus processos inativados, 80% dos quais com controle glicêmico inadequado, sem significância estatística ($p=1,0$).

Análise univariada

A análise univariada foi feita para avaliar as variáveis associadas ao controle glicêmico. Foram utilizados o teste qui-quadrado de Pearson ou teste de Fisher, quando pertinente, para variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas foi utilizado o teste Mann Whitney.

Pela análise univariada, as variáveis relacionadas ao controle glicêmico foram município de residência, IMC, idade, sexo e associação com análogos de ação rápida. Foi utilizado nível de significância de 0,20 para inclusão no modelo multivariado ($p < 0,20$) (Tabela 9).

Análise multivariada

A análise multivariada foi feita utilizando modelo de regressão logística. As variáveis que permaneceram associadas ao controle glicêmico entre três e seis meses após a primeira medida de HbA1c foram: idade e associação com análogo de insulina de ação rápida ($p < 0,05$). Tomando-se como referência o controle adequado, cada redução de um ano na idade do indivíduo, aumenta em 3,2% sua chance de pertencer ao grupo controlado. Em relação à associação com análogos de ação rápida, pode-se afirmar que quem não o utilizou apresentou uma chance duas vezes maior de estar controlado (Tabela 10).

Tabela 9 – Análise univariada de fatores associados ao controle glicêmico de pacientes com DM1, Minas Gerais

Variáveis	Controle		Não controle		Valor-p
	median a	IC 95%	mediana	IC 95%	
Idade	16	6-70	28	4-77	0,012
IMC	20	15-35	22	14-33	0,086
Dose diária prescrita	29	10-60	30	10-90	0,384
Variáveis	Controle		Não controle		Valor-p
	n	%	n	%	
Residência					
Belo Horizonte (BH)	18	17,1	87	82,9	0,047
Demais municípios SRS BH	14	31,8	30	68,2	
Sexo					
Feminino	15	16,5	76	83,5	0,063
Masculino	17	29,3	41	70,7	
Comorbidades associadas					
Sim	6	21,4	22	78,6	0,995
Não ou não informado	26	21,5	95	78,5	

Tabela 9 – Análise univariada de fatores associados ao controle glicêmico de pacientes com DM1, Minas Gerais

Internação					
Sim	5	20,8	19	79,2	0,933
Não ou não informado	27	21,6	98	78,4	
Associação análogo de ação rápida					
Sim	11	14,3	66	85,7	0,024
Não	21	29,6	50	70,4	
Associação insulina Regular					
Sim	3	16,7	15	83,3	0,764
Não	29	22,3	101	77,7	
Aplicações diárias de glargina					
1	22	19,6	90	80,4	0,302
2 ou 3	10	27,8	26	72,2	

Missings não foram considerados.

Tabela 10 – Análise multivariada de fatores associados ao controle glicêmico de pacientes com DM1, em Minas Gerais

Variável	OR	Valor de p	IC 95%
Idade	1,032	<0,001	1,01-1,05
Não associação com análogo de ação rápida	2,747	0,004	1,39-5,98

6.DISCUSSÃO

6.1 EFICÁCIA DO ANÁLOGO GLARGINA

Esta revisão sistemática analisou o controle glicêmico assim como a frequência e a gravidade das hipoglicemias, comparando os resultados do tratamento de pacientes diabéticos com o análogo glargina e a insulina DNA-recombinante humana. Embora a análise dos resultados isolados mostre benefício do análogo glargina na redução das glicemias em jejum, não foi demonstrada vantagem da terapia com glargina, quando esse parâmetro foi analisado conjuntamente com a diminuição da frequência de hipoglicemia e com o controle avaliado pela hemoglobina glicada. Esses resultados são coerentes com aqueles encontrados pelo criterioso estudo de Revisão Sistemática realizado pelo Instituto para a Qualidade e Eficiência em Saúde (IQWIG) da Alemanha, publicado em 2010, que avaliou o benefício dos análogos de insulina de longa duração no tratamento de pacientes diabéticos do tipo 1.

Em Pieber et al (2000), a insulina NPH reduziu significativamente a hemoglobina glicada em comparação com o análogo glargina. Resultado oposto foi observado no estudo Raskin et al (2000) onde a glargina apresentou maior eficácia na redução da HbA1c. Todavia, considerando-se o número de episódios de hipoglicemia noturna, observou-se vantagem da terapia com a glargina apenas no primeiro estudo.

Episódios frequentes de hipoglicemia noturna também são utilizados como argumento para justificar a utilização preferencial dos análogos em relação às demais insulinas; entretanto, dentre os estudos que analisaram essa variável, apenas dois obtiveram dados estatisticamente significativos: Raskin et al (2000) a favor da NPH ($p=0,06$) e Pieber et al (2000) a favor da glargina. Ademais, no estudo de Chase (2008) foi comprovada a superioridade da glargina, quando avaliada a incidência de hipoglicemia abaixo de 70 até 50 mg/dL.

O estudo publicado por Doyle et al (2004), relatou melhores resultados da infusão contínua do análogo aspart, em relação à glargina na redução da HbA1c, na 16ª semana de tratamento. A limitação importante deste estudo é o baixo número de pacientes acompanhados, apenas 32.

Singh et al (2009) conduziram metanálise enfocando a eficácia e segurança dos análogos de insulina para o tratamento de pacientes diabéticos tipos 1, 2 e gestacional. Concluíram que os análogos de ação rápida e lenta oferecem pequeno benefício em relação às insulinas convencionais em termos de controle glicêmico ou redução de episódios de hipoglicemia.

Acrescentaram que estudos de longa duração e alta qualidade são necessários para determinar se os análogos reduzem o risco de complicações crônicas do DM. A partir deste estudo, a Organização Mundial da Saúde solicitou uma revisão atualizada para apreciação no XVIII Encontro do Comitê de Especialistas sobre a Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais. Esta Revisão concluiu que as diferenças entre os análogos de insulina e as insulinas humanas são muito pequenas. Não existe vantagem clara do uso de análogos em relação à insulina humana, com vantagens inconsistentes do ponto de vista da significância estatística e ausência de benefícios clínicos importantes. Os análogos da insulina não demonstraram ser custo-efetivos de modo consistente, e permanece a incerteza sobre a associação entre análogos da insulina e risco aumentado de câncer. Ademais, a publicação enfatizou o elevado risco de viés devido à baixa qualidade dos ensaios que avaliaram os análogos de insulina, bem como a vinculação de muitos desses estudos à indústria farmacêutica (2011).

Duas outras metanálises (VARDI et al, 2011 e MONAMI et al, 2009) apresentam conclusões semelhantes. Estes resultados sustentaram recente recomendação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde que concluiu que os recursos devem visar à estruturação de programas, a fim de maximizar o tratamento disponível na rede pública, uma vez que as evidências clínicas atualmente existentes não sustentam a superioridade dos análogos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Outro aspecto importante relacionado aos pacientes em insulino-terapia é o ganho de peso comumente observado. Nesta revisão, não foi possível obter conclusões fundamentadas a respeito das alterações do IMC, a partir dos trabalhos analisados.

Alguns estudos têm discutido o potencial mitogênico dos análogos de insulina. A glargina apresenta uma afinidade 6,5 vezes maior de ligação ao receptor IGF-1 que a insulina humana, bem como um potencial oito vezes maior para estimular a síntese de DNA em células de osteossarcoma humano (ZIB et al, 2006). Hemkens et al (2009) observaram uma incidência de câncer maior que a esperada em pacientes utilizando glargina quando comparada à insulina humana. Um estudo realizado na Suécia em 2009 (JONASSON, 2009) demonstrou maior taxa de incidência de câncer de mama em mulheres utilizando glargina em monoterapia, comparado com aquelas utilizando outras insulinas, embora a conclusão não seja definitiva. Em contraste, o estudo publicado por Currie et al (2009) não encontrou associação entre os análogos de insulina e risco aumentado de câncer quando comparado com insulina humana. Smith et al (2009) relataram que, apesar das evidências serem consideradas

insuficientes para um veredito, é necessário manter uma vigilância sobre essa situação e concluíram pela necessidade de mais estudos prospectivos nesta área.

Outra preocupação decorrente do aumento da afinidade de ligação ao receptor IGF-1 é a possibilidade de progressão acelerada da retinopatia que poderia ser três vezes maior em pacientes utilizando glargina em comparação com os que utilizam a insulina humana. Apesar disso, análise solicitada pela *Food and Drug Administration* (FDA) obteve parecer tranquilizador a esse respeito, conforme destacado por Smith et al (2009).

Em que pesem as preocupações concernentes às complicações crônicas do estado diabético e aos efeitos mitogênicos atribuídos aos análogos, nenhum dos estudos analisados investigou sua influência no desenvolvimento dessas complicações. Outros possíveis efeitos indesejáveis a longo prazo também não foram estudados, assim como observado na revisão sistemática conduzida por Plank et al (2005).

Considerando o aumento da utilização dos análogos de insulina em mulheres jovens com DM1, é de fundamental importância conhecer o perfil de segurança do medicamento na gravidez. Nenhum dos estudos analisados acompanhou mulheres grávidas insulino dependentes.

O debate sobre a utilização de análogos de insulina ocorre também para o diabetes tipo 2. Cohen e Carter (2010) discutem as razões da popularidade dos análogos apesar do custo e da ausência de evidências conclusivas. Dentre as razões, destacam-se a atuação dos laboratórios farmacêuticos junto aos profissionais de saúde, os atraentes dispositivos utilizados para a administração dos análogos, que facilitam a aplicação seduzindo os pacientes, a retirada de insulinas mais baratas do mercado e a diminuição no ganho de peso. Os autores concluíram não haver diferença nas concentrações de HbA1c entre pacientes utilizando glargina ou insulina NPH. Não foram constatadas ainda diferenças na frequência de hipoglicemias graves.

Em termos metodológicos os artigos avaliados apresentaram escores baixos, sendo que a maioria obteve escore 0-2, indicativo de qualidade metodológica pobre/alto risco de viés. Todos os estudos eram do tipo “aberto”, reconhecidamente mais sujeitos a viés metodológico.

As dificuldades metodológicas foram justificadas pelos autores como decorrentes das diferenças físicas macroscópicas entre as insulinas, que impossibilitariam o mascaramento para os pacientes e para a equipe de atendimento. O aconselhável seria a adoção do

cegamento, pelo menos na avaliação dos resultados ou na titulação das doses, o que raramente foi descrito como tendo sido realizado na prática, assim como não se observou a descrição do método de randomização.

Ademais, Gill et al (2010) consideram que a relação custo-benefício da adoção da alternativa glargina não justifica a sua utilização, especialmente em países pobres, embora possa ser indicado em situações particulares se os recursos permitirem. No Brasil, os custos da terapia com glargina são acentuadamente maiores, quando comparados com a insulina NPH.

6.2 PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA

Os pacientes da SRS/BH que recebem o análogo glargina por meio da SES/MG apresentam características semelhantes às encontradas na Revisão Sistemática desse estudo quanto ao sexo (feminino 57,5% / 56,7%), idade mínima (4 / 5) e máxima (77 / 80) e IMC médio (22,4 / 18,8 a 25,7). Quanto ao tempo de seguimento, os ensaios clínicos randomizados incluídos na Revisão Sistemática apresentaram tempo máximo de dois anos. Em contrapartida, o período médio de acompanhamento desta coorte foi de 30 meses (1,9- 67,8 meses).

O primeiro protocolo clínico para utilização da glargina foi publicado pela SES/MG em 2009. Dentre os critérios para o recebimento do medicamento pelo SUS estão incluídos a descompensação glicêmica, comprovada pelo exame de HbA1c, e a incidência elevada de episódios de hipoglicemia. Não foram encontrados os exames de HbA1c na linha de base de cerca de 10% dos pacientes, sugerindo a perda dos exames no armazenamento ou no transporte dos processos ou, ainda, a não obrigatoriedade desse exame no período anterior à publicação do protocolo, visto que mais de 60% desses pacientes iniciaram o tratamento entre 2005 e 2008.

Como a HbA1c reflete a média glicêmica dos últimos meses e é um forte valor preditivo para as complicações do DM, recomenda-se a realização do exame a cada três meses para aqueles pacientes em mudança de regime terapêutico ou que não atingiram o controle glicêmico, e a cada seis meses para aqueles controlados (WHO, 2011; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012). Desde junho de 2010, a SES/MG exige a realização do exame a cada quatro meses para a renovação do processo do paciente. O intervalo médio de realização dos exames esteve, em vários momentos, acima do recomendado, com desvio padrão alto. No entanto, a diminuição progressiva desse intervalo médio sugere melhora desse critério ao longo do tempo. Esse fato, entretanto, parece não influenciar no controle glicêmico.

O análogo glargina foi lançado com a perspectiva de ser no mínimo equivalente à insulina humana NPH, em relação ao controle glicêmico, com menor incidência de episódios de hipoglicemia e maior comodidade para o paciente, com a utilização diária única. Este estudo revela elevado índice de controle glicêmico inadequado entre os pacientes acompanhados. Quanto aos pacientes que iniciaram o uso de glargina com indícios de hipoglicemia, poucos pareceram se beneficiar sem sofrer descompensação glicêmica. Deve-se ponderar, no entanto, que a hipoglicemia grave ou frequente é um importante indicador para a modificação dos regimes de tratamento, inclusive com o estabelecimento de novas metas glicêmicas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

Outra vantagem apregoada do análogo glargina, não evidenciada plenamente nesse estudo foi a comodidade da única injeção diária, uma vez que um quinto dos pacientes da Região Metropolitana de Belo Horizonte utilizou o medicamento duas vezes ao dia, sem poder misturá-lo à insulinas de ação rápida. Na análise univariada, a dose diária prescrita e o número de injeções diárias não influenciaram o controle glicêmico ($p > 0,20$). Não foram encontrados outros estudos que avaliaram a utilização do análogo glargina duas vezes ao dia para comparação.

Ainda na análise univariada, observou-se que pacientes do sexo masculino apresentaram um melhor controle glicêmico em comparação com pacientes do sexo feminino, sem significância estatística ($p = 0,063$). Um estudo que avaliou dados de crianças e adolescentes suecas observou que as meninas apresentaram média de HbA1c significativamente mais elevadas do que os meninos durante a adolescência (HANBERGER et al, 2008).

A análise multivariada indicou uma tendência de indivíduos mais jovens apresentarem maior controle do que os mais velhos. Este fato pode ser explicado pelo maior limite de referência aceitável de HbA1c para indivíduos mais novos: 8% para menores de 13 anos e 7,5% para indivíduos entre 13 e 19 anos. Esta tolerância ocorre devido ao risco mais elevado de incidência de hipoglicemia na infância e na puberdade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

Menos de um quinto dos pacientes analisados utiliza insulina humana regular como componente prandial. Neste estudo, pacientes em uso de análogo de ação rápida tenderam a apresentar maior chance de não controle em relação àqueles que não o utilizam. Plank et al (2005) em sua Revisão Sistemática encontrou pequenos benefícios dos análogos de ação rápida e recomendou cautela na promoção do uso desses análogos até que estudos de eficácia

e segurança de longo prazo estejam disponíveis. Revisão Sistemática conduzida por Singh et al (2009) chegou a conclusão semelhante.

O comportamento alimentar e a atividade física em consonância com as injeções de insulinas são de grande relevância para o controle glicêmico. Por se tratar de uma avaliação retrospectiva, estas variáveis não foram controladas, da mesma forma, reações adversas ao medicamento e complicações do DM não foram estudadas. Pareamento probabilístico com a base de dados da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) pode ser realizado a fim de se investigar hospitalizações dos pacientes no período da coorte.

Quanto ao IMC, um estudo publicado em 2012 avaliou o comportamento alimentar em adolescentes com DM1. Este estudo revelou que o grupo de risco para o comportamento alimentar está associado à obesidade, ingestão dietética inadequada, menor adesão ao tratamento e maiores valores de HbA1c, sugerindo potencial risco de desfechos ruins no futuro. Concluiu que atenção especial deve ser dada aos jovens com DM1 e excesso de peso (TSE, 2012). Entretanto, o IMC não interferiu no controle glicêmico dos pacientes acompanhados por esta coorte.

Outro fator que poderia influenciar o controle glicêmico é o autocuidado. Indivíduos com DM deveriam receber suporte educacional para o autocuidado da doença no momento do diagnóstico. Esta medida pode representar melhor qualidade de vida e economia financeira com efetividade e segurança do tratamento (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

Essa coorte se baseou nos resultados dos exames de HbA1c para a avaliação do controle glicêmico, deve-se ressaltar, no entanto, que seu resultado pode ser alterado por questões não abordadas neste estudo, como por exemplo, nefropatias, hepatopatias, hemoglobinopatias, ingestão de salicilatos e vitaminas C e E (WHO, 2011; SAUDEK et al, 2006).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo avaliou a eficácia do análogo glargina da insulina por meio de revisão sistemática de ensaios clínicos e os efeitos do medicamento na população SUS dependente da SRS/BH. No cenário ideal, não foram observadas vantagens da terapia com o análogo glargina sobre as demais insulinas estudadas, quando foram analisados conjuntamente o controle glicêmico e a frequência e a gravidade das hipoglicemias. Além disso, todos os estudos incluídos foram patrocinados por laboratórios farmacêuticos e, em geral, apresentaram qualidade metodológica ruim com alto risco de viés (ANEXOS III e IV).

Já no cenário real, o alto índice de descompensação glicêmica observado suscita dúvidas em relação à efetividade da glargina. Além disso, a vantagem relacionada à comodidade do medicamento é inconsistente para muitos pacientes. E, para pacientes que entraram no programa com indícios de hipoglicemia, foi observada a descompensação glicêmica para alguns e manutenção dos níveis baixos para outros. A avaliação comparativa com a insulina humana NPH seria pertinente para um estudo mais adequado da efetividade.

Embora as publicações sobre avaliações econômicas não tenham sido objeto desse estudo, o elevado valor mensal despendido aliado aos resultados apresentados acima, sugerem uma relação de custo-efetividade favorável ao uso da insulina NPH. Por via de consequência, deve caber ao fabricante do análogo a responsabilidade de apresentar aos gestores do SUS a justificativa para o maior custo dessa terapia, agregando novas evidências de sua eventual superioridade em comparação ao tratamento convencional.

É importante ainda ressaltar que as necessidades dos pacientes com DM vão além da terapia medicamentosa. Para se alcançar o equilíbrio entre melhor nível glicêmico com mínima incidência de crises hipoglicêmicas, torna-se necessário investir em programas de educação para o paciente e estudos sobre programas de autocuidado do DM na realidade brasileira podem orientar a organização das ações nos serviços de saúde. Além disso, os resultados observados neste estudo respaldam a recomendação de desinvestimento no análogo glargina, a fim de redirecionar e otimizar a utilização dos recursos públicos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKINTOYE, S. O.; COLLINS, M. T.; SHIP, J. A. Diabetes mellitus and Endocrine diseases. In: Burket LW, Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's Oral Medicine: Diagnosis and Treatment*. 11th ed. Hamilton, Ont.: BC Decker; 2008. p.509-535.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):917-32. doi:10.2337/Diabetes_care.26.3.917.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):S11-S63. DOI: 10.2337/dc12-s011.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Diabetes Mellitus. Cadernos de Atenção Básica*, n. 16 (Série A. Normas e Manuais Técnicos) – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 1.267, de 05 de agosto de 2003. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 7 Ago.2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/1267_03re.htm. Acesso em 05 de maio de 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Medicamentos. Maio 2001. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf. Acesso em: 22 de agosto de 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde: Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename. 8 e.d. Brasília, 2012. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/anexos_rename_2012_pt_533_11_06_2012.pdf. Acesso em 22 de agosto de 2012.

BRASIL. Rede Brasileira de Avaliação de tecnologia em Saúde. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Insulina Glargina e Insulina Detemir no Controle da Diabetes Mellitus Tipo 1 (2010) http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2010_n13.pdf. Acesso em: 20 de abril de 2011.

CHASE, H. P.; ARSLANIAN, S.; NEIL, H. W.; TAMBORLANE, W. V. Insulin Glargina versus Intermediate-Acting Insulin as the Basal Component of Multiple Daily Injection Regimens for Adolescents with Type 1 Diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics*. Apr. 2008; 153:547-553.

CHATTERJEE, S.; JARVIS-KAY, J.; RENGARAJAN, T.; LAWRENCE, I. G.; MCNALLY, P. G.; DAVIES, M. J. Glargina versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes--the glargina and aspart study (GLASS). *Diabetes Research and Clinical Practice*. Aug. 2007; 77(2):215-222.

COHEN, Deborah; CARTER, Philip. How small changes led to big profits for insulin manufacturers. *British Medical Journal*. 2010; 341:c7139.

CURRIE, C.J.; POOLE, C. D.; GALE, E. A. M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52:1766-1777.

DOYLE, E. A.; WEINZIMER, S. A.; STEFFEN, A. T.; AHERN, J. A.; VINCENT, M.; TAMBORLANE, W. V. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargina. *Diabetes Care*. Jul. 2004; 27(7):1554-1558.

DANEMAN, D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):847-58.

GILL, G. V.; YUDKIN, J. S.; KEEN, H.; BERAN, D. The insulin dilemma in resource-limited countries. A way forward? *Diabetologia*. 2010.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.; BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, K. L. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, c2006. 1821 p. ISBN 9788563308016 (enc.).

HANBERGER, L.; SAMUELSSON, U.; LINDBLAD, B.; LUDVIGSSON, J. A1C in children and adolescents with Diabetes in relation to certain clinical parameters. *Diabetes Care* 31:927–929, 2008.

HEMKENS, L. G.; GROUVEN, U.; BENDER, R.; GÜNSTER, C.; GUTSCHMIDT, S.; SELKE, G. W. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. Sep. 2009; 52(9): 1732–1744.

HIRSCH, I. B. Insulin analogues. *New England Journal of Medicine*. 2005 Jan 13;352(2):174-83.

INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 1 (2010). [Http://www.iqwig.de/download/A05-01_Executive-Summary_Long-acting_insulin_analogues_in_diabetes_mellitus_type_1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-01_Executive-Summary_Long-acting_insulin_analogues_in_diabetes_mellitus_type_1.pdf) . Acesso em: 15 de setembro 2010.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J.; GAVAGHAN, D. J.; et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

JONASSON, J. M.; LJUNG, R.; TALBÄCK, M.; HAGLUND, B.; GUDBJÖRNSDÓTTIR, S.; STEINECK, G. Insulin glargina use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. Sep. 2009; 52(9):1745-54. Epub 2009 Jul 9.

MACHADO, Marina Amaral de Ávila; ACURCIO, Francisco de Assis; BRANDÃO, Cristina Mariano Ruas; FALEIROS, Daniel Resende; GUERRA JÚNIOR, Augusto Afonso; CHERCHIGLIA, Mariângela Leal; ANDRADE, Eli Iola Gurgel. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2011 Jun;45(3):590-8. Epub 2011 Apr 1.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Deliberação CIB-SUS/MG nº196, de 30 de setembro de 2005. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/deliberacoes/2005/folder_listing_reverse?b_start:int=30&-C=. Acesso em: 10 de maio de 2011.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Resolução nº 2.359, de 17 de junho de 2010. Disponível em http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/resolucoes/2010/folder_listing_reverse?b_start:int=60&-C=. Acesso em: 10 de maio de 2011.

MONAMI, M.; MARCHIONNI, N.; MANNUCCI, E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obesity and Metabolism*. Apr. 2009; 11(4):372-8.

NATHAN, D. M.; KUNENEN, J.; BORG, R.; ZHENG, H.; SCHOENFELD, D.; HEINE, R. Translating the A1C Assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1473-1478. Doi: 102337/dc08-0545.

- PIEBER, T. R.; EUGENE-JOLCHINE, I.; DEROBERT, E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Feb. 2000; 23(2):157-162.
- PLANK, J.; SIEBENHOFER, A.; BERGHOLD, A.; JEITLER, K.; HORVATH K, MRAK P, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short-Acting Insulin Analogues in Patients with Diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*. Jun. 2005; 165(12):1325-1444.
- RASKIN, P.; KLAFF, L.; BERGENSTAL, R.; HALLE, J. P.; DONLEY, D.; MECCA, T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargina (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Nov. 2000; 23(11):1666-1671.
- ROSENSTOCK, J.; PARK, G.; ZIMMERMAN, J. Basal insulin glargina (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargina (HOE 901) Type 1. *Diabetes Care*. Aug. 2000; 23(8):1137-1142.
- SALLES, G. F.; BLOCH, K. V.; CARDOSO, C. R.L. Mortality and Predictors of Mortality in a Cohort of Brazilian Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. Jun 2004; 27:1299-1305; doi:10.2337/diacare.27.6.1299
- SAUDEK, C. D.; DERR, R. L.; KALVANI, R.R. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *The Journal of the American Medical Association*. 2006 Apr 12;295(14):1688-97.
- SCHOBER, E.; SCHOENLE, E.; VAN, D. J.; WERNICKE-PANTEN, K. Comparative trial between insulin glargina and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. Apr. 2002; 15(4):369-376.
- SINGH, S. R.; AHMAD, F.; LAL, A.; YU, C.; BAI, Z.; BENNETT, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. Feb. 2009; 180 (4).
- SMITH, U.; GALE, E. A. M. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*. 2009; 52:1699–1708.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Atualização sobre hemoglobina glicada (a1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. 2009. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamentos_sbd_3_jan09.pdf . Acesso em: setembro de 2012.
- TSE, J.; NANSEL, T.R.; HAYNIE, D.L.; MEHTA, S.N.; LAFFEL, L.M. Disordered eating behaviors are associated with poorer diet quality in adolescents with type 1 diabetes. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2012 Nov;112(11):1810-4. DOI: 10.1016/j.jand.2012.06.359.
- VARDI, Moshe; EYAL, Jacobson; ASAPH, Nini; HAIM, Bitterman. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008.
- WHITE, N. H.; CHASE, H. P.; ARSLANIAN, S.; TAMBORLANE, W.V. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargina and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily. *Diabetes Care*. Mar. 2009; 32 (3):387-393.
- WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; SICREE, R.; KING, H.; Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.

WOODROFFE, R.; YAO, G. L.; MEADS, C.; BAYLISS, S.; READY, A.; RAFTERY, J.; et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technology Assessment*. 2005 May;9(21):1-+. PubMed PMID: WOS:000229604400001

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, 2006. Disponível em: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/. Acesso em: maio 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. 2010. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 10 de fevereiro de 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. 2011 Disponível em: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf . Acesso em outubro 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 18th Expert Committee on the selection and use of Essential Medicines. Review of the Evidence Comparing Insulin (Human or Animal) with Analogue Insulins (2011). Disponível em: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Insulin_review.pdf . Acesso Fevereiro 2011.

ZIB, Ivana; RASKIN, Philip. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006; 8:611–620.

ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG
- COEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0588.0.203.000-09

Interessado(a): Prof. Francisco de Assis Acurcio
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de janeiro de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo de utilização do análogo glargina da insulina: eficácia, efetividade, segurança, avaliação econômica e epidemiológica**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO II – CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30 130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
oop@medicina.ufmg.br



Ata do exame de qualificação a que se submeteu a mestranda ANA LUÍSA CAIRES DE SOUZA

Aos trinta dias do mês de setembro de dois mil e onze, convocada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Políticas de Saúde e Planejamento compareceu a mestranda **ANA LUÍSA CAIRES DE SOUZA** para submeter-se ao exame de qualificação com o projeto de dissertação intitulado: **“ESTUDO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA DA INSULINA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO I NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL”**, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores doutores: Eli Iola Gurgel Andrade – UFMG e Maria das Graças Braga Ceccato – UFMG. Participou da sessão como ouvinte, o professor Francisco de Assis Acurcio – UFMG orientador da dissertação. A sessão iniciou-se às 08:00 horas, na sala 828, 8º andar da Faculdade de Medicina, com a presença dos professores acima citados. Após a exposição da candidata, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação oral, do conteúdo, relevância, metodologia e viabilidade do Projeto. Após a arguição, a Comissão Examinadora considerou a aluna APTA a prosseguir a sua investigação. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 30 de setembro de 2011.

Prof. Francisco de Assis Acurcio/orientador – ouvinte Francisco de Assis Acurcio
 Profa. Eli Iola Gurgel Andrade Eli Iola Gurgel Andrade
 Profa. Maria das Graças Braga Ceccato Maria das Graças Braga Ceccato
 Profa. Ada Ávila Assunção /Coordenadora Ada Ávila Assunção

Para uso da banca:

--

ANEXO III – ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO


**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

 Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
 Belo Horizonte - MG - CEP 30130-100
 Fone: (31) 3409 9641 FAX: (31) 3409 9640


UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de ANA LUISA CAIRES DE SOUZA número de registro 2011656480. Às nove horas do dia dezoito de dezembro de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA DA INSULINA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO I NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde Pública - Área de Concentração em Políticas de Saúde e Planejamento. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Francisco de Assis Acurcio, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Francisco de Assis Acurcio/orientador	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVA</u>
Profa. Eli Iola Gurgel Andrade	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVA</u>
Prof. Rodrigo Bastos Foscolo	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVA</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 19 de dezembro de 2012.

Prof. Francisco de Assis Acurcio Francisco de Assis Acurcio
 Profa. Eli Iola Gurgel Andrade Eli Iola Gurgel Andrade
 Prof. Rodrigo Bastos Foscolo Rodrigo Bastos Foscolo
 Profa. Ada Ávila Assunção/coordenadora Ada Ávila Assunção

Obs. Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profa. Ada Ávila Assunção
 Coord. do PG em Saúde Pública
 Faculdade de Medicina - UFMG

CONFERE COM ORIGINAL
 Centro de Pós-Graduação
 Faculdade de Medicina - UFMG

maiques
 Coord. do PG em Saúde Pública
 Faculdade de Medicina - UFMG
 Av. Antônio Carlos, 161 - Pampulha
 Belo Horizonte - Minas Gerais, 31270-900

ANEXO IV – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Francisco de Assis Acurcio, Eli Iola Gurgel Andrade, Rodrigo Bastos Foscolo, aprovou a defesa da dissertação intitulada "PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA DA INSULINA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO I NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL" apresentada pela aluna **Ana Luisa Caires de Souza** para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Políticas de Saúde e Planejamento, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 19 de dezembro de 2012.


Prof. Francisco de Assis Acurcio
Orientador


Profa Eli Iola Gurgel Andrade


Prof. Rodrigo Bastos Foscolo

ANEXO V - ARTIGO PUBLICADO

*Insulin Glargine in a Brazilian State:
Should the Government Disinvest? An
Assessment Based on a Systematic Review*

**Ana Luísa Caires de Souza, Francisco de
Assis Acurcio, Augusto Afonso Guerra
Júnior, Renata Cristina Rezende Macedo
do Nascimento, et al.**

**Applied Health Economics and Health
Policy**

ISSN 1175-5652

Volume 12

Number 1

Appl Health Econ Health Policy (2014)

12:19-32

DOI 10.1007/s40258-013-0073-6



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer International Publishing Switzerland. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Insulin Glargine in a Brazilian State: Should the Government Disinvest? An Assessment Based on a Systematic Review

Ana Luísa Caires de Souza · Francisco de Assis Acurcio · Augusto Afonso Guerra Júnior · Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento · Brian Godman · Leonardo Maurício Diniz

Published online: 3 January 2014
 © Springer International Publishing Switzerland 2013

Abstract

Introduction and Objective The costs of the insulin analogue (insulin glargine) have been growing appreciably in the State of Minas Gerais in Brazil, averaging 291 % per year in recent years. This growth has been driven by an increasing number of successful law suits and a 536 % price difference between insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin. One potential way to address this is to undertake a systematic review assessing the efficacy and safety of insulin glargine analogue compared with NPH insulin in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), and, as a result, provide published data to support future recommended activities by the State of Minas Gerais. These could include maintaining it on the

list of the Public Health System (SUS) provided there is a price reduction. Alternatively, the review could provide potential arguments to defend against future law suits should the authorities decide to delist insulin glargine.

Methods A systematic review of published studies researching the effectiveness of insulin glargine in patients with T1DM between January 1970 and July 2009 in MEDLINE (PubMed), the Latin American and Caribbean Centre on Health Sciences Information, the Cochrane Controlled Trials Databases and the National Health Service Centre for Reviews and Dissemination. Inclusion criteria included insulin glargine on its own or combined with other insulin formulations. Only randomised controlled clinical trials were included. Initially, the titles of all

A. L. Caires de Souza (✉) · F. A. Acurcio · L. M. Diniz
 Medical College, Federal University of Minas Gerais (UFMG),
 Av. Antônio Carlos, 6627, Bloco 02, sl 1048, CEP 31270-901,
 Belo Horizonte, MG, Brazil
 e-mail: analuisacaires@gmail.com

F. A. Acurcio
 e-mail: acurcio@ufmg.br

L. M. Diniz
 e-mail: lmdiniz@medicina.ufmg.br

A. L. Caires de Souza · R. C. Rezende Macedo do Nascimento
 Health Secretariat of Minas Gerais, Rodovia Américo René
 Gianetti, s/n, Edifício Minas, 12° andar, Serre Verde,
 Belo Horizonte, MG 31630-900, Brazil
 e-mail: recmacedo@gmail.com

F. A. Acurcio · A. A. Guerra Júnior
 Pharmacy College, Federal University of Minas Gerais (UFMG),
 Av. Antônio Carlos, 6627, sl 1048, CEP 31270-901,
 Belo Horizonte, MG, Brazil
 e-mail: augustoguerram@gmail.com

B. Godman
 Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences,
 Strathclyde University, Glasgow, UK
 e-mail: Brian.Godman@ki.se; Brian.godman@strath.ac.uk

B. Godman
 Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet,
 Stockholm, Sweden

B. Godman
 National Institute for Science and Technology on Innovation
 on Neglected Diseases, Center for Technological
 Development in Health, Oswaldo Cruz Foundation,
 Rio de Janeiro, Brazil

studies were assessed by two independent reviewers before being potentially discarded, with the quality of papers assessed using a modified Jadad scale. The outcome measures included blood levels of glycated haemoglobin, episodes of hypoglycaemia, adverse effects and the reduction of microvascular and macrovascular end-organ complications of T1DM.

Results Out of 803 studies found in the selected databases, only eight trials met the inclusion criteria. Most of the studies were of poor methodological quality or had a high risk of bias, with a mean score of 2.125 on the Jadad scale. No study could be classified as double-blind, and only one study documented the increased efficacy of insulin glargine in relation to both glycaemic control and hypoglycaemic episodes. Typically, there was no significant difference between insulin glargine and NPH insulins.

Conclusions This systematic review showed no therapeutic benefit of insulin glargine over other insulin formulations studied when analysing together glycaemic control and the frequency and severity of hypoglycaemia. We therefore recommend to the State Authority to delist insulin glargine or renegotiate a price reduction with the manufacturer. This systematic review provides support for this decision as well as documentation to combat potential law suits if discussions are unsatisfactory.

Key Points for Decision Makers

- The costs of insulin glargine have been growing appreciably in the State of Minas Gerais in Brazil in recent years. This has been driven by an increasing number of successful law suits and substantial price differential between long-acting insulin analogues and other insulin formulations.
- A thorough systematic review would provide a rationale for whether to maintain insulin glargine on the list of the Public Health System (SUS) or delist it. In addition, it would provide potential arguments to defend against future law suits if pertinent.
- The review showed no added clinical benefit with insulin glargine over other insulin formulations, confirming the findings from other reviews.
- This review provides a basis for the State Government to seek either to delist insulin glargine or to negotiate a price reduction similar to other countries.

1 Introduction

There is increasing scrutiny on pharmaceutical expenditure among countries, driven by expenditure rising by more

than 50 % in real terms between 2000 and 2009 among Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) countries [1–6]. This has been driven by well known factors, including ageing populations, rising patient expectations and the continued launch of new premium-priced drugs [7]. As a result, there will be continued growth in pharmaceutical expenditure unless there are further reforms to address this. Ongoing initiatives among countries to moderate growth rates in pharmaceutical expenditure include processes to robustly assess the value of new drugs against existing standards and to link this to reimbursed prices, encourage the prescribing of low-cost alternatives when care is not compromised, and disinvest in products that are seen to no longer provide value [1–6]. An example of the latter is Sweden, which re-assessed the value of nearly 2,000 pharmaceuticals across a number of disease areas. These included drugs to treat migraine, excessive stomach acid, respiratory diseases, hypertension, depression and hyperlipidaemia [3, 5, 8–11]. Following the review of respiratory diseases, cough medicines were delisted, as the reimbursement agency (the Dental and Pharmaceutical Benefits Agency [TLV]) believed it was unreasonable to reimburse those medicines with only limited efficacy and for short-term conditions with only relatively minor discomfort. Four asthma treatments were delisted from October 2007, including theophyllines for maintenance treatment as they were considered not cost effective against newer treatments [3, 5]. Prescribing restrictions have also been introduced for some patented drugs in Sweden [8–11]. These included angiotensin receptor blockers versus generic angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), patented statins versus generic statins and duloxetine [8–11]. Duloxetine was restricted to patients with depression or general anxiety disorders who had been prescribed at least two other antidepressants and not reached their treatment goals [9, 11]. The French reimbursement agency has also evaluated over 4,000 products. This is because products of no real therapeutic value were costing the French health service over €450 million per year before the start of the review [6]. The first wave of the reviews resulted in 72 products being removed from the reimbursement list. A further 282 products were removed in 2006, with more products delisted in recent years [6].

Recent reforms in Germany resulted in the delisting of atorvastatin from the reimbursement list, as there were no outcome data showing superiority over generic simvastatin but it carried a considerably higher price [12]. The Institute of Quality and Efficiency in Health Care, Germany (IQWiG) also recommended the delisting of long-acting insulin analogues as there were no outcome data demonstrating superiority over neutral protamine Hagedorn (NPH) insulins to justify the appreciably higher prices in both type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes

mellitus (T2DM) [13–16]. This led to price reductions of long-acting insulins soon after the initial activities to help maintain reimbursement for these drugs, which have persisted [17]. The findings are similar to those from the Cochrane Review of long-acting insulins, which also found long-acting insulins only have a minor clinical benefit, if at all, versus NPH insulins in patients with T1DM or T2DM [18, 19]. In 2002, the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommended NPH insulins as first-line treatment in patients with T2DM, with long-acting insulins only recommended in specific circumstances, with glargine a potential option for patients with T1DM [14, 20]. The specific circumstances were as follows [20].

- Those who require assistance from a carer or healthcare professional to administer their insulin injections.
- Those whose lifestyle is significantly restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes.
- Those who would otherwise need twice-daily basal insulin injections in combination with oral antidiabetic drugs.

Similarly, the Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) in New Zealand only approved long-acting insulins for reimbursement as second-line therapy [21]. This includes patients who are allergic to conventional insulins or who have failed to control their diabetes with conventional insulins [21]. In Canada, the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health similarly only recommended long-acting insulins in patients experiencing significant hypoglycaemia with human insulins [14]. This is perhaps not surprising, with a number of published studies showing at best only modest health gains with the long-acting insulins [14, 19, 22, 23].

The State of Minas Gerais in Brazil has also introduced a number of measures to enhance the quality and efficiency of future prescribing. This includes the instigation of the Commission of Pharmaceuticals and Therapeutics (Comissão de Farmácia e Terapêutica [CFT]) [24]. The Commission has a mandate to recommend the inclusion and exclusion of drugs funded by the State and distributed by the state branch of the public healthcare system (Sistema Único de Saúde [SUS/MG]) [24]. The reviews are based on available scientific evidence of relative efficacy, safety and cost effectiveness versus current standards [24], mirroring activities in a number of European countries [3, 4, 6, 14, 25–27]. Consequently, they provide a scientific basis for potential future activities and deliberations by the State authorities. This is because, in Brazil, the government subsidises the list of medicines to be provided to the population. When doctors do not prescribe certain drugs because they are not included in the standard list of publicly available drugs, some patients then sue the state to try and obtain them. This is because under Brazilian law, there is a constitutional principle of universality and

comprehensiveness [28]. However, this system can be abused as illustrated by 2,412 lawsuits between October 1999 and 2009 [28], particularly via the private sector, thereby serving the interests of pharmaceutical companies rather than health authorities with their fixed budgets [28]. The belief is that thorough systematic reviews will provide robust arguments to successfully combat future lawsuits.

Insulin analogues were originally developed to improve the safety, efficacy and comfort of treating patients with diabetes mellitus. Such drugs have a chemical structure analogous to that of insulin and are classified as long-acting (glargine and detemir) or fast-acting (lysine-proline [lispro], glulisine and aspart).

Insulin glargine was the first insulin analogue developed. Its use in humans was approved by the European Medicines Agency in 2000, and it was introduced into clinical practice early in the last decade. In Brazil, this drug was registered by the National Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]) in 2003, when it also began to be marketed. The drug was marketed as having an improved reduction in hypoglycaemic episodes and increased comfort for patients, despite limited confirmatory evidence [29], leading to a rapid uptake.

Initially, insulin glargine was not included in the medicines list of the State of Minas Gerais. However, an increasing number of lawsuits compelled the State government to, in 2005, include insulin glargine in the medicines list for patients with T1DM. However, this did not stop the lawsuits for patients outside the current protocol, e.g. patients with T2DM, in view of the price differential between NPH insulins and glargine insulins.

Between 2005 and 2006, insulin glargine was involved in the third highest number of lawsuits filed against the State Health Secretary (Secretaria de Estado de Saúde [SES/MG]) [30]. Overall, the number of administrative requests has grown since insulin glargine was included in the State List of Medicines, corresponding to 2,632¹ people. At the same time, the expenses of Minas Gerais State Treasury with insulin glargine grew an average of 291 % per year, reaching almost \$US6 million in 2011² (Fig. 1). In Brazil, the cost of treating a patient with insulin glargine is 536 % that of treatment with NPH insulin [31].

In addition in 2009, CFT/SUS/MG was informed of the results of studies indicating a higher risk of malignancy in diabetic patients treated with insulin analogues [32, 33]. This, together with concerns surrounding the value of insulin glargine versus NPH insulins, motivated the SES/MG to request the Collaborating Centre for Pharmacoeconomic and

¹ Data from the Integrated System of Pharmaceutical Assistance Management of the SES/MG in December 2011.

² Data from the Direction of High-Cost Medicines (SES/MG) in February 2012. \$US1 = Brazilian real (BRL) 1.72.

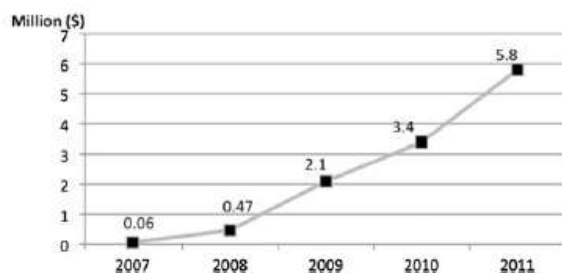


Fig. 1 Expenditure on insulin glargine by Minas Gerais State, Brazil (2007–2011). Data are presented in SUS; there is no adjustment for inflation

Epidemiologic Studies of the Federal University of Minas Gerais, a partner of SES/MG in technical–scientific studies, to perform a systematic review assessing the efficacy and safety of the insulin analogue glargine in patients with T1DM.

Therefore, the objective of this study is to assess the efficacy and safety of insulin glargine compared with NPH insulin in patients with T1DM based on a full systematic review of currently available evidence. This builds on previous reviews [16, 18, 20, 22, 23, 34]. The findings will then be used to evaluate whether insulin glargine should be maintained on the list of the SUS in Minas Gerais, Brazil. Alternatively, the findings may provide published data to support future recommended activities by the State of Minas Gerais. This could include suggesting that the State negotiates price reductions with the manufacturer. In addition, the findings may provide potential arguments to defend against future law suits when these occur in the absence of successful negotiations.

2 Methods

A systematic review was performed using the software 'Reference Manager' to identify potentially relevant studies published between January 1970 and July 2009 in MEDLINE (PubMed), the Latin American and Caribbean Centre on Health Sciences Information (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde [LILACS]), the Cochrane Controlled Trials Databases and the National Health Service (NHS) Centre for Reviews and Dissemination. The studies selected dealt with the efficacy/effectiveness of insulin glargine in the treatment of patients with T1DM and included a survival analysis, the definition of a response and adverse effects.

The following keywords in Portuguese, English and Spanish were used in the search: type 1 diabetes mellitus, glargine insulin, NPH insulin, regular insulin, animal NPH insulin, recombinant NPH insulin, animal regular insulin, recombinant regular insulin, humans, efficacy, effectiveness and cost effectiveness.

An illustration of the search strategy for PubMed is included in the [Appendix](#).

The following analysis criteria were established regarding the inclusion of studies in the review:

1. Intervention: monotherapy with insulin glargine or combined regimens with other insulin formulations.
2. Type of study: randomised controlled clinical trials including comparisons between drugs used in the treatment of patients with T1DM, other insulins or best supportive care (systematic reviews of clinical trials identified during the search were also used in the comparison and discussion of results).

The exclusion criteria included the following:

- studies published in languages other than English, Portuguese and Spanish;
- studies not performed in humans;
- those unrelated to T1DM;
- studies lacking at least one of the outcome measures of efficacy and/or safety.

Initially, to verify whether they complied with the inclusion criteria, the titles of all the studies located were assessed. Next, two independent reviewers (AS and RN) also assessed the abstracts. A third reviewer (LD) subsequently analysed studies where there was no inter-reviewer agreement regarding potential inclusion.

The outcome measures considered included the following: blood levels of glycated haemoglobin, episodes of hypoglycaemia, adverse effects and the reduction of microvascular and macrovascular end-organ complications of T1DM.

A modified Jadad scale was used to assess the methodological quality of the randomised controlled clinical trials [35]. The assessment of the quality of the studies was also performed by two independent reviewers (AS and RN), with input from a third reviewer (LD) in cases of disagreement between the two reviewers.

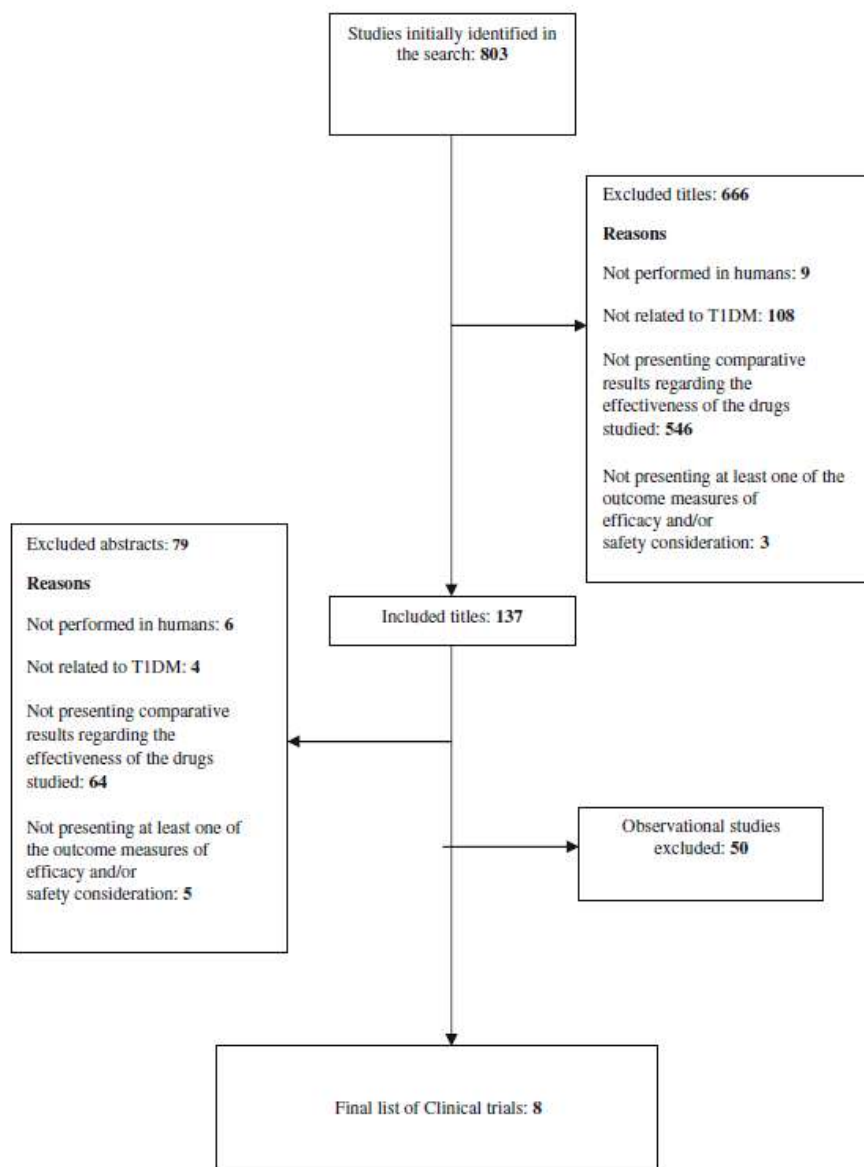
The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (Ruling No. ETIC 0588.0.203.000-09).

3 Results

3.1 Search Strategy

The initial search strategy identified 803 titles and abstracts (Fig. 2). Of these 803 studies, 666 were excluded based on their titles. These included nine studies that had not been performed in humans, 108 that were not related to T1DM, 546 that did not describe comparative results of the effectiveness of the investigated drugs and three that did

Fig. 2 Schematic presentation of the articles included and excluded in the systematic review. *T1DM* type 1 diabetes mellitus



not report on at least one of the considered outcome measures of efficacy/effectiveness (blood level of glycated haemoglobin, measurements of glycaemia, episodes of hypoglycaemia, reduction of microvascular and macrovascular events, adverse effects, survival analysis). The abstracts of the remaining 137 studies were subsequently analysed. Of these, 6, 4, 64 and 5 (for a total of 79), respectively, were excluded for the same reasons mentioned above (Fig. 2).

A total of 58 studies remained for complete review, 50 of which were classified as studies on effectiveness based on observational data. Consequently, these were excluded

under our inclusion criteria. As a result, only eight papers using formal clinical trials were selected for analysis. One of these could not be retrieved and so was excluded. However, one additional study was subsequently found and selected following a manual search, making a total of eight studies for the systematic review (Table 1).

The eight clinical trials scored an average of 2.125 points on the methodological assessment scale. According to Table 1, no study had a score of 5 or 6, which represents high quality/low risk of bias. Three studies had scores of 3 or 4, which indicate appropriate quality/moderate risk of bias and five studies had a score of 0–2, denoting poor

Table 1 Clinical trial classification based on the modified Jadad scale

References	Randomisation	Appropriate randomisation	Inappropriate randomisation	Blinding	Appropriate blinding	Dropout/ withdrawal	ITT analysis	Score
Rosenstock et al. [37]	1	0	-1	0	0	1	1	2
Raskin et al. [40]	1	1	0	0	0	1	1	4
Pieber et al. [38]	1	0	-1	0	0	0	0	0
Schober et al. [42]	1	0	-1	0	0	1	0 ^a	1
Doyle et al. [39]	1	1	0	0	0	1	1	4
Chatterjee et al. [41]	1	1	0	0	0	1	0	3
Chase et al. [43]	1	0	-1	0	0	1	1	2
White et al. [36]	1	0	-1	0	0	1	0	1

^a A full ITT analysis was not performed; hence the downgrade from '1' to '0'
ITT intention to treat

quality/high risk of bias. According to the Jadad criteria, the main limitations identified were data collectors or evaluators were not blinded (eight studies); inappropriate randomisation method (five studies); lack of intention-to-treat (ITT) analysis (three studies with a further one where a full ITT analysis was not performed) and failure to describe the excluded participants or dropouts (one study) (Table 1).

All of the eight clinical trial studies were open label and investigated the use of insulin glargine administered once per day. The lack of blinding was justified by the authors by the different physical appearances of different insulin formulations. In the study by White et al. [36], the assessment of the results was blinded, and in the studies by Rosenstock et al. [37] and Pieber et al. [38], which compared two different concentrations of insulin glargine with another insulin formulation, the comparison between the different concentrations of insulin glargine was blinded. All of the studies were described as randomised; three among them (Doyle et al. [39], Raskin et al. [40] and Chatterjee et al. [41]) mentioned the method used for randomisation. An ITT analysis was described in five studies; however, in one (Schober et al. [42]), the analysis was not performed on the full ITT population and thus was rated as inappropriate. As a result, this study was downgraded on its modified Jadad score (Table 1).

3.2 Characteristics of the Eight Clinical Trials

Seven studies compared the efficacy of insulin glargine with that of NPH insulin, and Doyle et al. [39] compared

the efficacy of insulin glargine to the continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of the analogue aspart. None of the selected clinical trials compared the two available long-action analogues (insulin glargine and detemir). The median number of participants included was 168 (range 32–619), and the duration of follow-up varied between 1 month [37, 38] and 2 years [41], with a median of 4 months (Table 2).

With respect to the loss of participants during the study, Pieber et al. [38] did not mention how many patients completed the study. In the study by White et al. [36], 23.4 % of participants were lost, and in the remainder of studies, the loss was <12 % (Table 2).

3.3 Characteristics of Participants and Interventions in the Eight Clinical Trials

The minimum age of included participants was 5 years, and the maximum age was 80 years. Of the 1,591 investigated participants, 56.76 % were female and 43.24 % were male. Pieber et al. [38] and Schober et al. [42] did not distinguish between different ethnic groups; in the remainder of studies, most participants were Caucasian (Table 2).

The selected studies compared insulin glargine prescribed once per day, NPH insulin administered once or twice daily as a basal treatment and the ultrafast-acting analogues lispro and aspart given in multiple injections or subcutaneous infusion as prandial components. Pieber et al. [38] and Schober et al. [42] used human regular insulin as a prandial component (Table 2).

Table 2 Characteristics of the selected clinical trials

Trial, country, sponsor	Age group (years)	Sex (female) (n, %)	Ethnic group (n, %)	Intervention	Trial aim	Participants (n)	Follow-up period (months)	Participants included in trial [n (%)]	Jadad score
Rosenstock et al. [37], USA, Sanofi-aventis	18–70	IG: 30; 40 IG: 80; 42 NPH: 41 Total: 123 (48 %)	White 93.8 %	IG + regular NPH + regular	Assess two IG formulations in safety and efficacy in T1DM	257	1	256 (99.6)	2
Raskin et al. [40], Canada, Sanofi-aventis	18–80	306 (49.4 %)	White 600; Black 16; Hispanic 9; others 3	IG + lispro NPH + lispro	Assess IG efficacy and safety as a basal component in T1DM	619	4	588 (94.9)	4
Pieber et al. [38], France, Sanofi-aventis	18–70	130 (39 %)	–	HOE 901 + regular NPH + regular	Compare efficacy of HOE 901 vs. NPH in T1DM	333	1	–	0
Schober et al. [42], Austria, Sanofi-aventis	5–16	IG: 77 (44.3 %) NPH: 91 (52 %) Total: 168 (48.1 %)	–	IG + regular NPH + regular	Compare efficacy and safety of IG with NPH in T1DM children and adolescents	361	6	349 (96.7)	1
Doyle et al. [39], USA, Sanofi-aventis, Novo Nordisk	8–21	18 (56.2 %)	White 24; Hispanic 5; Black 3	IG + aspart Aspart	Compare efficacy of CSII vs. MDI with IG in lowering HbA _{1c} levels in children and adolescents with T1DM	32	4	31 (96.8)	4
Chatterjee et al. [41], England, Sanofi-aventis, Novo Nordisk	18–75	27 (45 %)	European 58; South Asian 2	IG + aspart NPH + aspart	Compare the efficacy of IG and aspart with NPH insulin and aspart in a basal bolus regimen in T1DM	60	24	53 (88.3)	3
Chase et al. [43], USA, Sanofi-aventis	9–17	IG: 45 (53.6 %) NPH/lente: 44 (52.4 %) Total: 52.9 %	White: IG 71 (84.5 %); NPH/lente 68 (81 %) Black: IG 0 (0 %); NPH/lente 7 (8.3 %) Asian: IG 2 (2.4 %); NPH/lente 2 (2.4 %) Hispanic: IG 7 (8.3 %); NPH/lente 4 (4.8 %) Multiracial: IG 2 (2.4 %); NPH/lente 1 (1.2 %) Other: IG 2 (2.4 %); NPH/lente 2 (2.4 %)	IG + lispro NPH/ lente + lispro	Compare efficacy and safety of IG with NPH T1DM children and adolescents	175	6	157 (89.7)	2

Table 2 continued

Trial, country, sponsor	Age group (years)	Sex (female) (n, %)	Ethnic group (n, %)	Intervention	Trial aim	Participants (n)	Follow-up period (months)	Participants included in trial [n (%)]	Jadad score
White et al. [36], USA, Sanofi-aventis	9–17	42 (46.6 %)	White 81; Asian 2; Hispanic 5; multi-ethnic 1; other 1	IG + lispro NPH/ lente + lispro	Compare efficacy and safety of IG with NPH/lente T1DM children and adolescents used as a basal component of a regime of MDIs	90	6	69 (76.6)	1

CSII continuous subcutaneous insulin infusion, HbA_{1c} glycated haemoglobin, IG insulin glargine, MDI multiple daily injection, NPH neutral protamine Hagedorn insulin, pff(s) patient(s), T1DM type 1 diabetes mellitus

The following reasons were given for censoring in the studies: lost to follow-up, hypoglycaemia, adverse reaction to aspart, dehydration, pancreatic cancer (unrelated to treatment), lack of a baseline assessment of glycated haemoglobin (HbA_{1c}), adverse events, problems related to monitoring mechanisms, automatic glycaemia (continuous glucose monitoring system [CGMS]) and withdrawal of consent.

Associated comorbidities were investigated but were not discussed in the selected studies.

3.4 Outcome Measures

The efficacy of analogous glargine was assessed in all of the eight clinical studies (Table 3). White et al. [36] did not find any statistically significant difference between insulin glargine and NPH insulin in terms of glycaemia measured by means of continuous automatic monitoring. Fasting glycaemia was significantly improved with insulin glargine in Rosenstock et al. [37]: 81 mmol/L with insulin glargine (30 µg/mL zinc), 86 mmol/L with insulin glargine (80 µg/mL zinc) and 87 mmol/L with NPH ($p < 0.001$); and in Schober et al. [42]: a 1.29 mmol/L reduction in the insulin glargine group versus 0.68 in the NPH group ($p = 0.02$). Raskin et al. [40] also documented the advantages of using insulin glargine over NPH in terms of the plasma and blood levels of fasting glucose, as assessed at baseline, at the time of any outcomes and every week. However, the frequency of nocturnal hypoglycaemia was lower in users of NPH insulin than in those using glargine ($p = 0.06$).

Pieber et al. [38] found a significant difference ($p = 0.030$) in the overall comparison of HbA_{1c} values in patients using insulin glargine (30 µg/mL zinc and 80 µg/mL zinc), with 7.71 and 7.77 %, respectively, compared with 7.88 % with NPH. Chatterjee et al. [41] documented an HbA_{1c} outcome value of 8.07 % in users of insulin glargine and 8.26 % in users of NPH ($p = 0.04$). With regard to the fasting plasma glucose level, the average values were 8.42 mmol/L in insulin glargine users and 11.42 mmol/L in NPH insulin users ($p = 0.01$).

Only one 16-week study [39] directly compared insulin glargine and aspart. The average HbA_{1c} levels were 8.2 ± 1.1 % in the glargine group and 8.1 ± 1.2 % in the aspart CSII group ($p < 0.05$). The number of patients who attained HbA_{1c} levels ≤ 7 % in the 16 weeks were two (12.5 %) and eight (50 %) ($p < 0.05$), respectively.

The literature mentions a reduction in the episodes of hypoglycaemia as a possible advantage of insulin glargine. When White et al. [36] analysed this, they found a significant difference in the adjusted average glucose levels in the insulin glargine group, at <50 mg/dL (<2.78 mmol/L; $p = 0.0198$) and <40 mg/dL (<2.22 mmol/L; $p = 0.0130$) compared with the NPH/slow-acting insulin group

Table 3 Advantages in the reduction of glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) and episodes of hypoglycaemia

Study	Statistically significant advantage in the reduction of episodes of hypoglycaemia	Statistically significant advantage in reduction of HbA _{1c}
Rosenstock et al. [37]	NPH	^a
Raskin et al. [40]	NS	NS
Pieber et al. [38]	Insulin glargine	Insulin glargine
Schober et al. [42]	^b	NS
Doyle et al. [39]	^b	Aspart (continuous infusion)
Chatterjee et al. [41]	NS	Insulin glargine
Chase et al. [43]	Insulin glargine	NS
White et al. [36]	NS	NS

White et al. [36] did find a statistically significant advantage for insulin glargine for glucose levels but this did not translate into a statistically significant reduction in hypoglycaemia

NS not statistically significant

^a Not assessed in the study

^b No *p* value documented

(*p* = 0.0298). However this did not translate into a statistically significant reduction in the incidence of hypoglycaemia. However, Pieber et al. [38] showed insulin glargine significantly reduced the incidence of hypoglycaemia when compared with NPH insulin. Chase et al. [43] also proved the superiority of insulin glargine when they assessed the incidence of hypoglycaemia between 50 mg/dL and 70 mg/dL. However, Rosenstock et al. [37] observed a significant difference favouring NPH insulin despite insulin glargine improving fasting glycaemia. All the patients in the HOE 901 glargine (80 µg/mL zinc) group, 97.5 % of patients in the HOE 901 (30 µg/mL zinc) group and 93.2 % of those in the NPH group experienced at least one episode of hypoglycaemia (*p* = 0.030). The remainder of studies did not report any statistically significant results.

In the study by Doyle et al. [39], four patients in the glargine group experienced one episode of severe hypoglycaemia, and one patient in the continuous subcutaneous aspart infusion group developed nocturnal hypoglycaemia. However, these findings were not statistically significant.

In the study by White et al. [36], 17.6 % of patients using insulin glargine and 8.9 % of those using NPH/slow-acting insulin required treatment for severe adverse events. In this same study, the average time to hypoglycaemia in week 24 was statistically shorter in the insulin glargine group. In the study by Chase et al. [43], 15 (17.6 %)

patients using insulin glargine and eight (8.9 %) patients in the NPH/slow-acting insulin group reported adverse reactions; however, this difference did not reach statistical significance. In terms of the incidence of severe adverse events, the frequency was higher in the insulin glargine group (*p* < 0.05) in this study.

Injection site reactions were described by four studies. Rosenstock et al. [37] and Pieber et al. [38] did not specify which group. In Raskin et al. [40], pain was more common with insulin glargine (6.1 %) than NPH insulin (0.3 %); however, haemorrhage was more common with NPH insulin at 4.2 versus 3.2 % with insulin glargine. In Schober et al. [42], injection site reactions occurred in 9.2 % of patients receiving insulin glargine and 8.6 % of patients with NPH insulin. Doyle et al. [39] found that ketoacidosis occurred in one patient using insulin glargine; Schober et al. [42] found that it occurred in one patient in the insulin glargine group (0.6 %) and four patients (2.9 %) in the NPH insulin group.

The body mass index (BMI) at baseline of the participants of all investigated studies varied between 18.8 and 25.7 and did not exhibit any significant alteration in the studies that assessed this variable during follow-up, namely, Chase et al. [43], Doyle et al. [39] and Chatterjee et al. [41].

The following diabetes complications were investigated but were not addressed by any of the analysed studies: neuropathy, nephropathy, retinopathy, heart disease, effect on the brain vessels, neoplasias and hospitalisations. Consequently, no comment could be made in our systematic review.

4 Discussion

This systematic review analysed the glycaemic control, as well as the frequency and severity of episodes of hypoglycaemia, that were associated with the treatment of patients with T1DM with either insulin glargine or NPH insulins. Although the analysis of isolated results indicated clinical benefits from insulin glargine in patients with T1DM in terms of a reduction of fasting glycaemia, insulin glargine did not show any advantages when this parameter was analysed together with a reduction of the frequency of episodes of hypoglycaemia with the control of glycaemia assessed by means of HbA_{1c}, apart from one study (Table 3). These results are consistent with the findings from the systematic review performed by the IQWiG [13, 16, 19], the review by the Cochrane collaboration as well as other recent reviews [14, 18–21]. These various reviews have resulted in a number of health authorities across continents either delisting long-acting insulins or relegating them to second-line use [13–16, 19–21, 44, 45]. For

instance, in Scotland, the authorities recommend that insulin glargine should only be used in patients with T1DM who are "at risk of or experience unacceptable frequency and/or severity of nocturnal hypoglycaemia on attempting to achieve better hypoglycaemic control during treatment with established insulins" [44]. Demand side measures routinely used in Scotland to enhance adherence to this guidance include academic detailing, monitoring of physician prescribing and financial incentives [1, 2, 46].

In the studies by Pieber et al. [38] and Chatterjee et al. [41], insulin glargine significantly reduced HbA_{1c} levels compared with NPH insulin. However, due to the number of episodes of nocturnal hypoglycaemia, only the first study demonstrated an advantage in the use of insulin glargine (Table 3).

Frequent episodes of nocturnal hypoglycaemia are also mentioned as an argument to justify the preferential use of analogues compared with other insulin formulations. However, among the studies that analysed this variable, only three reported statistically significant results (Table 3). Raskin et al. [40] obtained results favourable to NPH ($p = 0.06$) but this was not statistically significant. Pieber et al. [38] obtained results favourable to glargine and Chase et al. [43] proved the superiority of insulin glargine when they assessed the incidence of hypoglycaemia between 50 mg/dL and 70 mg/dL.

Doyle et al. [39] reported improved results using continuous aspart infusion compared with glargine in the reduction of HbA_{1c} on the 16th week of treatment. However, this study only included 32 patients (Table 2).

Singh et al. [22] performed a meta-analysis that focused on the efficacy and safety of insulin analogues in the treatment of patients with T1DM, T2DM and gestational diabetes. These researchers concluded that the fast- and slow-acting analogues exhibited little additional benefit over conventional insulin formulations in terms of the control of glycaemia or the reduction of episodes of hypoglycaemia. These authors further observed that higher-quality studies with longer durations of follow-up are needed to establish whether the insulin analogues are able to reduce the risk of chronic complications of diabetes mellitus. Based on this study, the World Health Organization requested an updated review to be assessed at the 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. This review concluded that the differences between long-acting insulin analogues and human insulin formulations are notably small. There was no clear clinical advantage from the use of long-acting insulin analogues compared with human insulin, and the advantages found were inconsistent in terms of their statistical and clinical significance. In addition, the long-acting insulin analogues did not prove to be consistently cost effective, and there is uncertainty as to their association

with an increased risk for cancer. This review further emphasised the high risk of bias of the studies assessing long-acting insulin analogues, due to their low quality and the fact that many of the researchers in the studies had links to the pharmaceutical industry [47]. Consequently, the findings from this review substantiates the findings from our systematic review.

Several other meta-analyses have reached similar conclusions [18–20, 23]. This supports the recent recommendation by the Brazilian Network for Health Technology Assessment stating that resources ought to be employed in programmes seeking to maximise the treatments available in the public healthcare network, as the current evidence does not support the superiority of long-acting insulin analogues [31].

A further issue concerning patients on insulin therapy is weight gain, which is a frequent finding. The present review was not able to reach any robust conclusions concerning alterations of the BMI based on the selected studies.

Several studies discussed the mitogenic potential of insulin analogues. Glargine exhibits a 6.5-fold greater affinity for the insulin-like growth factor (IGF)-1 receptor than does human insulin and an eightfold greater potential to stimulate the synthesis of DNA by human osteosarcoma cells [48]. Hemkens et al. [32] found a higher incidence of cancer than expected in patients using glargine compared with human insulin. A study performed in Sweden in 2009 found a greater incidence of breast cancer in women using insulin glargine in monotherapy than in those using other insulin formulations, although the conclusion was not definitive [33]. Conversely, Currie et al. [49] did not find any association between the use of insulin analogues and an increased risk of cancer compared with human insulin. Smith and Gale [50] observed that, although the evidence is insufficient for conclusions, this possibility must be subjected to surveillance, and more prospective studies in this area are needed.

A further preoccupation derived from the increased affinity for the IGF-1 receptor is the possibility of a faster evolution of retinopathy, perhaps up to threefold higher in patients using insulin glargine than in those taking human insulin. Nevertheless, an analysis requested by the US FDA dispelled this concern, as reported by Smith and Gale [50].

Despite the concern with the chronic complications of diabetes and the mitogenic effects attributed to insulin analogues, none of the analysed studies investigated their influence on such conditions. The systematic review performed by Plank et al. [34] observed that other possible long-term undesirable effects have also not yet been studied. We acknowledge that we have not fully discussed the safety of long-acting insulins. However, the length of the clinical trials did not allow us to fully review these.

Consequently, we are unable to comment further on the long-term safety of insulin glargine.

Given the increased use of insulin analogues in young females with T1DM, the safety profile of such drugs in pregnancy is of paramount importance. However, none of the analysed studies included insulin-dependent pregnant women.

Despite the findings from the various reviews and health authority deliberations [14, 16, 18–20, 23, 44, 45, 47], there is growing use of long-acting insulins across countries and in this Brazilian state [14, 20, 45, 51]. This is despite the appreciably increased costs of insulin glargine versus NPH insulins. Potential reasons for the continued growth in their sales include marketing activities by pharmaceutical companies targeting healthcare providers; attractive devices for the administration of long-acting insulin analogues that facilitate application and entice patients; removal of less expensive insulin formulations from the market; and reduced weight gain [29]. In their review, Cohen and Carter [29] discussed the relationship between the increased use of long-acting insulins and the lack of evidence of increased effectiveness and improved safety of insulin glargine and NPH insulins.

From a methodological perspective, the assessed studies scored low, primarily between 0 and 2, which denotes poor methodological quality/high risk of bias. All studies were open-label, which are admittedly more prone to methodological bias.

Such methodological difficulties were justified by the authors, as the macroscopic physical differences among insulin formulations make blinding impossible with regard to both experimental subjects and investigators. However, blinding is recommended, at least when assessing the results or in the titration of doses, which is rarely mentioned as having been performed in actual practice, as the method used for randomisation was not described.

In addition, Gill et al. [51] observed that the cost–benefit ratio of insulin glargine does not support its use, particularly in low-income countries, although it might be indicated in specific conditions when there are sufficient resources.

Although studies reporting economic assessments were not the subject of this present systematic review, given the higher monthly cost and the lack of clear therapeutic advantages of insulin glargine compared with NPH insulin, the cost-effectiveness ratio seems to favour the use of the latter. For this reason, the manufacturer of insulin glargine should present SUS managers with justifications for the higher cost of this drug, including any new evidence as well as more accurate assessments of its cost effectiveness and impact on quality-adjusted life-years (QALYs) versus NPH insulins. Alternatively, price reductions should be sought to address concerns surrounding the value of insulin glargine versus NPH insulins. This is because a recent UK study estimated potential savings of up to £625 million over the decade with greater use of NPH insulins versus

long-acting insulins [14]. The savings would have been higher with a greater differential between the cost of the various insulins, e.g. insulin glargine in the UK is less than double the cost of NPH insulin [14], appreciably lower than the 536 % differential seen in Minas Gerais. If price reductions are not achieved, the authorities in Minas Gerais should seek to delist insulin glargine from the state list of medicines. Both activities are in line with those already undertaken by authorities in Germany. The alternative is to restrict the funding and use of long-acting insulins to second line, which is similar to the current situation in the UK [14, 20, 44]. However, this requires robust systems of physician monitoring and incentives to make sure the objectives of such initiatives are met; otherwise there will be disappointment [1, 2, 52–54]. Consequently, we believe the authorities should, in the first instance, seek price reductions from the manufacturers of insulin glargine to help the sustainability of the healthcare system in Minas Gerais. This can be through discounts, rebates or price–volume agreements, which is similar to activities in other countries [2, 6, 26, 55–58].

We believe the findings of our systematic review, and its subsequent publication and ensuing debate, will help the authorities in Minas Gerais achieve their aims. If there is delisting due to the reluctance by the manufacturers to appreciably lower the price of insulin glargine, we believe this review will provide the judiciary with robust arguments and reasons to reduce the number of successful litigation cases brought by patients, which have been facilitated by pharmaceutical companies.

We acknowledge that our systematic review only went up to July 2009. However, we do not believe any more recent randomised controlled trials, if they have been performed and published, will have altered our conclusions given the number of existing papers demonstrating no statistically significant advantage for insulin glargine for reducing both hypoglycaemia episodes and HbA_{1c} levels (Table 3).

5 Conclusions

The present systematic review could not find any overall clinical benefits with insulin glargine compared with other investigated insulin formulations when glycaemic control and the frequency and severity of episodes of hypoglycaemia were analysed together. For these reasons, the SUS state managers are advised to delist insulin glargine, or, alternatively, to negotiate a price reduction with the manufacturer to enhance its value. Publication of this systematic review provides support for this decision as well as support to combat potential law suits if discussions are not satisfactory.

Acknowledgments The authors thank the Minas Gerais State Health Secretariat and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for funding this study. We also thank the Federal University of Minas Gerais for its support.

The authors declare that they have no conflicts of interest that may have influenced this study.

No writing assistance was provided in the production of the manuscript.

Author contributions Ana Luísa Caires de Souza, Francisco de Assis Acurcio, Augusto Afonso Guerra Júnior, Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento and Leonardo Maurício Diniz contributed equally to both the conception/design and analysis/interpretation of the project and the writing of the paper. Brian Godman provided assistance with the study design and critiqued successive drafts to provide a global perspective.

Ana Luísa Caires de Souza is the guarantor of the overall content of the paper.

Appendix

See Table 4.

Table 4 Search strategy: PubMed

Connector	Field	Parameter
	All fields	{Diabetes Mellitus Type 1} OR {Diabetes Mellitus tipo 1}
AND	All fields	{insulin glargine} OR {insulina glargina} OR {insulin NPH} OR {insulina NPH} OR {insulina regular} OR {insulina regular} OR {insulina NPH animal} OR {insulina regular recombinante} OR {insulina animal NPH} OR {insulina recombinant NPH} OR {insulina NPH recombinante} OR {insulina regular animal} OR {insulin animal regular} OR {insulin recombinant regular}
AND	All fields	Humans
AND	Language	{english} OR {spanish} OR {portuguese}
AND	All fields	{efficacy} OR {eficacia} OR {efetividade} OR {effectiveness} OR {cost-effectiveness}

NPH neutral protamine Hagedom

References

- Godman B, Bennie M, Baumgärtel C, Sović Brkičić L, et al. Essential to increase the use of generics in Europe to maintain comprehensive healthcare? *Farnecon Health Econ Ther Pathw*. 2012;13(Suppl 3):5–20.
- Godman B, Abuelkhair M, Vitry A, Abdu S, et al. Payers endorse generics to enhance prescribing efficiency; impact and future implications, a case history approach. *GABI*. 2012;1(2):69–83.
- Wettermark B, Godman B, Andersson K, Gustafsson LL, Haycox A, Bertele V. Recent national and regional drug reforms in Sweden—implications for pharmaceutical companies in Europe. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:537–50.
- Coma A, Zara C, Godman B, Augusta A, Diogenes E, Wettermark B, Haycox A. Policies to enhance the efficiency of prescribing in the Spanish Catalan Region: impact and future direction. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009;9:569–81.
- Godman B, Wettermark B, Hoffman M, Andersson K, Haycox A, Gustafsson LL. Multifaceted national and regional drug reforms and initiatives in ambulatory care in Sweden; global relevance. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009;9:65–83.
- Sermet C, Andrieu V, Godman B, Van Ganse E, et al. Ongoing pharmaceutical reforms in France: implications for key stakeholder groups. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010;8:7–24.
- Garattini S, Bertele V, Godman B, Haycox A, Wettermark B, Gustafsson LL. Enhancing the rational use of new medicines across European healthcare systems—a position paper. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1137–8.
- Wettermark B, Godman B, Neovius M, Hedberg N, et al. Initial effects of a reimbursement restriction to improve the cost-effectiveness of antihypertensive treatment. *Health Policy*. 2010;94:221–9.
- Cymbalta (duloxetine) receives restricted reimbursement. TLV Sweden. TLV decision duloxetine. <http://www.tlv.se/Upload/Genomgangen/100615-tlv-interim-decision-cymbalta.pdf>. Accessed 20 Apr 2013.
- Petterson B, Hoffmann M, Wändell P P, Levin L-A. Utilization and costs of lipid modifying therapies following health technology assessment for the new reimbursement scheme in Sweden. *Health Policy*. 2012;104:84–91.
- Godman B, Persson M, Miranda J, et al. Changes in the utilisation of venlafaxine after the introduction of generics in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(4):383–93.
- Godman B, Schwabe U, Selke G, Wettermark B. Update of recent reforms in Germany to enhance the quality and efficiency of prescribing of proton pump inhibitors and lipid lowering drugs. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:435–8.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [Institute of Quality and Efficiency in Health Care]. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 1. 2010. http://www.iqwig.de/download/A05-01_Executive-Summary_Long-acting_insulin_analogues_in_diabetes_mellitus_type_1.pdf. Accessed Sep 2010.
- Holden SE, Poole CD, Morgan CL, et al. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. *BMJ Open*. 2011;1:e000258. doi:10.1136/bmjopen-2011-000258.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care—IQWiG. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 2: final report; commission A05e03 (in German). 2008. https://www.iqwig.de/download/A05-03_Executive_summary_Long_acting_insulin_analogues_in_the_treatment_of_diabetes_mellitus_type_2.pdf. Accessed 17 May 2013.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care—IQWiG. Long acting insulins for the treatment of diabetes mellitus type 1—documentation. 2008. https://www.iqwig.de/download/A05-01_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_V_1_0.pdf. Accessed 17 May 2013.
- Schwartzkopff F. Lilly, Novo cut insulin prices for German customers. 2007. <http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=newsarchive&sid=aqyban0jOndE>. Accessed 17 May 2013.
- Vardi M, Eyal J, Asaph N, Haim B. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006297.

19. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):Art. No.: CD005613. doi:10.1002/14651858.CD005613.pub3.
20. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes insulin glargine. London: NICE; 2002 (technology appraisal 53). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11482/32518/32518.pdf>. Accessed 17 May 2013.
21. Moodie P. More from PHARMAC on long-acting insulin analogues: insulin glargine now funded. *N Z Med J.* 2006;119:118.
22. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180(4):385–97.
23. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(4):372–8.
24. MINAS GERAIS. Resolução SES/MG No. 1953 de 20 de julho de 2009. http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/resolucao_1953.pdf. Accessed 8 June 2013.
25. Godman B, Bucsis A, Burkhardt T, Haycox A, Seyfried H, Wieninger P. Insight into recent reforms and initiatives in Austria: implications for key stakeholders. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2008;8:357–71.
26. Malmström E, Godman B, Diogene E, Baumgärtel C, Bennie B, et al. Dabigatran—a case history demonstrating the need for comprehensive approaches to optimise the use of new drugs. *Front Pharmacol.* 2013;4:1–19. doi:10.3389/fphar.2013.00039.
27. Godman B, Gustafsson LL. A new reimbursement systems for innovative pharmaceuticals combining value-based and free market pricing. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013;11:79–82.
28. Neto O, Acurcio F, de Ávila M, et al. Doctors, lawyers and pharmaceutical industry on health lawsuits in Minas Gerais, Southeastern Brazil. *Rev Saúde Pública.* <http://www.scielo.br/rsp>.
29. Cohen D, Carter P. How small changes led to big profits for insulin manufacturers. *BMJ.* 2010;341:c7139.
30. Machado MAA, Acurcio FA, Brandão CMR, Faleiros DR, Guerra Júnior AA, Cherciglia ML, Andrade EIG. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil (Judicialisation of access to medicines in the State of Minas Gerais, Brazil). *Rev Saúde Pública.* 2011;45(3):590–8.
31. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (Brazilian Network for Health Technology Assessment): Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Brazilian Bulletin of Health Technology Assessment). *Insulina Glargina e Insulina Detemir no Controle da Diabetes Mellitus Tipo 1 (Glargine insulin and detemir insulin: the control of type 1 diabetes mellitus).* 2010. http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/ct/pdf/brats2010_n13.pdf. Accessed 5 June 2013.
32. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia.* 2009;52(9):1732–44.
33. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia.* 2009;52(9):1745–54.
34. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1325–444.
35. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess.* 2005;9(21):1–179, iii–iv.
36. White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV. Comparison of glycaemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily. *Diabetes Care.* 2009;32(3):387–93.
37. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1.* *Diabetes Care.* 2000;23(8):1137–42.
38. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(2):157–62.
39. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1554–8.
40. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(11):1666–71.
41. Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence IG, McNally PG, Davies MJ. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes—the glargine and aspart study (GLASS). *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):215–22.
42. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wemicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(4):369–76.
43. Chase HP, Arslanian S, Neil HW, Tamborlane WV. Insulin glargine versus intermediate-acting insulin as the basal component of multiple daily injection regimens for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2008;153:547–53.
44. Scottish Medicines Consortium. Insulin glargine 100 units/ml solution for injection in a vial, cartridge, pre-filled pen—No: 860/13. 2013. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_glargine_Lantus_Abbreviated_FINAL_March_2013_for_website.pdf. Accessed 17 May 2013.
45. Area Integral de Salut, Barcelona. Protocol de Tractament de la Diabetes Tipus 2. http://www.gencat.cat/salut/botss/html/ca/dir3457/diabetis_tipus2.pdf. Accessed 17 May 2013.
46. Bennie M, Godman B, Bishop I, Campbell S. Multiple initiatives continue to enhance the prescribing efficiency for the proton pump inhibitors and statins in Scotland. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12:125–30.
47. World Health Organization: 18th Expert Committee on the selection and use of Essential Medicines. Review of the evidence comparing insulin (human or animal) with analogue insulins. 2011. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Insulin_review.pdf. Accessed 3 June 2013.
48. Zib I, Raskin P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:611–20.
49. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:1766–77.
50. Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia.* 2009;52:1699–708.
51. Gill GV, Yudkin JS, Keen H, Beran D. The insulin dilemma in resource-limited countries. A way forward? *Diabetologia.* 2010;54(1):19–24.
52. Godman B, Sakshaug S, Berg C, Wettermark B, Haycox A. Combination of prescribing restrictions and policies to engineer

- low prices to reduce reimbursement costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011;11:121–9.
53. Godman B, Malmstrom RE, Bennie M, Sakshaug S, Burkhardt T, et al. Prescribing restrictions—a necessary strategy among some European countries to enhance future prescribing efficiency? *Rev Health Care.* 2012;3:5–16.
54. Bucsics A, Godman B, Burkhardt T, et al. Influence of lifting prescribing restrictions for losartan on subsequent sartan utilisation patterns in Austria: implications for other countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12:809–19.
55. Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, et al. Review of risk sharing schemes for pharmaceuticals: considerations, critical evaluation and recommendations for European payers. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:153. doi:10.1186/1472-6963-10-153.
56. Cheema PK, Gavura S, Migus M, Godman B, Yeung L, Trudeau M. International variability in the reimbursement of cancer drugs by publically funded drug programs. *Curr Oncol.* 2012;19:165–176. <http://dx.doi.org/10.3747/co.19.946>.
57. Shirk RC, Godman B. Developing risk sharing arrangements—potential for Brazil and implications. *Value Health.* 2011;14(7):A557.
58. Godman B, Paterson K, Malmstrom R, et al. Improving the managed entry of new medicines: sharing experiences across Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12:439–41.

ANEXO VI - CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO ORAL NO IX
CONGRESSO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE



CERTIFICATE OF ORAL PRESENTATION

Ana Luísa Souza, Augusto Guerra Júnior, Francisco Acurcio, Leonardo Diniz, Renata Nascimento presented the oral abstract titled "Six Years Of Glargine Finance By The Minas Gerais State Govern, Brazil: Should The Government Disinvest?" at the "9th HTAi Annual Meeting. HTA in Integrated Care for a Patient Centered System" held at the Euskalduna Conference Centre in Bilbao from 23 to 27 June 2012.

Signed:

Laura Sampietro-Colom

Guy Maddern

Co-chairs, International Scientific Program Committee