

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

LAYS PIRES MARRA

**EFETIVIDADE CLÍNICA DO ANÁLOGO GLARGINA NO TRATAMENTO DO
DIABETES TIPO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA E COORTE HISTÓRICA**

BELO HORIZONTE

2016

LAYS PIRES MARRA

**EFETIVIDADE CLÍNICA DO ANÁLOGO GLARGINA NO DIABETES
TIPO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA E COORTE HISTÓRICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos em populações

Orientadora: Prof.(a) Dr.(a) Juliana Álvares

Coorientadora: Prof.(a) Dr.(a) Vânia Eloisa de Araújo

BELO HORIZONTE

2016

M358e Marra, Lays Pires.
Efetividade clínica do análogo glargina no diabetes tipo 1: revisão sistemática e coorte histórica / Lays Pires Marra. – 2016.
77 f.: il.

Orientadora: Juliana Álvares.
Co-orientadora: Vânia Eloisa de Araújo.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Diabetes – Teses. 2. Diabetes Mellitus Tipo 1 – Tratamento – Teses. 3. Análogo glargina – Efetividade clínica – Teses. 4. Insulina NPH – Teses. 5. Revisão sistemática – Teses. 6. Metanálise – Teses. 7. Estudos longitudinais – Teses. 8. Pesquisa comparativa – Efetividade clínica – Teses. I. Álvares, Juliana. II. Araújo, Vânia Eloisa de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.462



FOLHA DE APROVAÇÃO

EFETIVIDADE CLÍNICA DO ANÁLOGO GLARGINA NO DIABETES TIPO 1:
REVISÃO SISTEMÁTICA E COORTE HISTÓRICA

LAYS PIRES MARRA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 29 de abril de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Profa. Juliana Alvares - Orientadora
UFMG


Profa. Vânia Eloísa de Araújo Silva - Coorientadora
PUCMG


Prof. Leonardo Maurício Diniz
UFMG


Profa. Palmira de Fátima Bonolo
UFMG

Belo Horizonte, 29 de abril de 2016.

Queridos pais, avós e bisavós, carrego em mim um pouco de cada um de vocês. Sou a extensão viva de vocês, seus desejos rondam os meus, suas crenças contornam as minhas, sinto em mim o desejo de realizar o que vocês não puderam.

Por esta razão, terminar um projeto é para mim como concluir, de alguma forma o projeto de vocês.

Se eu puder amar com toda força a vida que faço, poderei de algum modo, liberar o amor que não pode ser amado na vida de vocês. Se eu puder ser útil nessa vida, e produzir algo bom, novo e sincero, poderei fazer isso por todos nós. (Tarso Firace)

A vocês dedico essa dissertação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por abençoar todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

Aos meus pais, Jesus e Dalma, toda a gratidão pela vida, por sempre estarem presentes me amparando e me fortalecendo. Obrigada mãe, pelas suas incansáveis orações!

As minhas irmãs, Lilian e Lívia, aos meus cunhados e aos meus queridos sobrinhos, pela amizade, carinho e companheirismo de sempre; por estarem sempre torcendo pelas minhas conquistas.

A professora Juliana Álvares por me aceitar neste projeto e acreditar que seria capaz de concluí-lo com êxito. Obrigada pela compreensão e pela orientação acertiva durante o estudo.

A professora Vânia Eloisa de Araújo pela coorientação, incentivo, apoio e inspiração na conclusão deste trabalho.

Ao Thales Brendon, a Luísa Tavares e a Gerusa Corrêa pelo brilhante trabalho dedicado na construção do banco de dados e ao projeto como um todo.

A Juliana Costa pelas sugestões pertinentes acerca do segundo artigo.

Aos professores Leonardo Diniz e Maria das Garças Ceccato, pelas valiosas sugestões prestadas no exame de qualificação.

As amigas Bruna Ascef, Bruna Viana, Clarisse Melo e Giovana Simino por dividirem comigo os momentos mais alegres e tristes nesta caminhada, a amizade de vocês foi um presente de Deus.

Aos amigos do curso de Constelação Familiar em especial ao Tarso Firace, pelas ricas trocas de experiências e pelo apoio incondicional, vocês foram fundamentais nesta conquista.

Aos amigos do curso de Teologia da Paroquia São Francisco das Chagas, pelos aprendizados que ampliaram meus conhecimentos.

A Érika, Mírian e Karina, por me acolherem nesta cidade e pelos momentos de descontração.

A tantos outros colegas, amigos e familiares que mesmo distantes torceram por mim.

Às equipes do CCATES e do laboratório do GPFE, pela oportunidade de aprendizado e pelo aprimoramento profissional.

Aos professores, funcionários e colegas do Programa de Pós-Graduação Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia, por todo ensinamento repassado e pela convivência solidária.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo financiamento deste projeto.

Aos pacientes com Diabetes *Mellitus*, atores principais deste trabalho que colaboraram com a pesquisa. Espero que a ciência continue evoluindo a fim de proporcionar melhor qualidade de vida a todos vocês.

“Nossas dúvidas são traidoras e nos fazem perder o que, com frequência, poderíamos ganhar, por simples medo de arriscar.”

William Shakespeare

“Cabe ao homem formular projetos em seu coração, mas do Senhor vem a resposta da língua - entre todos os planos encarados, a escolha do homem é feita sob a inspiração de Deus.” Provérbios 16, 1

RESUMO

INTRODUÇÃO: O diabetes mellitus (DM) tem tomado proporções epidêmicas nos últimos anos, configurando-se um crescente problema de saúde pública mundial, principalmente por ocasionar prejuízos ao paciente sob os aspectos clínico, social, econômico e de qualidade de vida, visto seu potencial de morbimortalidade. O tratamento do paciente com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) consiste basicamente na reposição da insulina não produzida endogenamente. O uso dos análogos de insulina para este fim tem sido difundido, mas os reais benefícios terapêuticos ainda carecem de evidências.

OBJETIVO: Avaliar a efetividade clínica do análogo glargina comparativamente à insulina NPH no tratamento de pacientes com DM1.

MÉTODOS: **A) Revisão Sistemática** – Foi realizada uma revisão sistemática (RS) com metanálise. Na RS foram incluídos estudos de coorte e registro, disponíveis nas bases de dados PUBMED, LILACS, CENTRAL (acessados até junho de 2015), incluindo busca manual e literatura cinzenta. A metanálise foi conduzida no software Review Manager® 5.2. Os desfechos primários avaliados foram: glicohemoglobina (HbA1c), ganho de peso e ocorrência de hipoglicemias. Para a avaliação da qualidade metodológica foi realizada utilizando a escala Newcastle. **B) Coorte histórica** – Realizou-se um estudo de coorte histórica de pacientes com DM1, que receberam o análogo glargina por meio do componente especializado/alto custo da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais. Foi construído um banco de dados destes indivíduos, cadastrados conforme Protocolo de utilização do análogo glargina no Estado de Minas Gerais. A coorte foi composta por pacientes em uso do análogo glargina por 6 meses pelo menos e cuja inclusão no programa ocorreu entre janeiro/2011 e janeiro/2015. Estes pacientes foram comparados a si mesmos quando em uso de insulina NPH e em uso do análogo glargina. Foram avaliados os valores de HbA1c e o controle glicêmico dos pacientes.

RESULTADOS: **A) Revisão Sistemática** – De um total de 796 publicações, 11 estudos foram incluídos. A metanálise favoreceu o análogo glargina nos desfechos HbA1c (pacientes adultos) e ocorrência de hipoglicemia ($p < 0,05$), porém sem ser alcançado o controle glicêmico (HbA1c em torno de 7%). A qualidade metodológica dos estudos foi moderada e 45% deles foram financiados pela indústria farmacêutica. **B) Coorte histórica** – Foram incluídos no estudo 580 pacientes. As análises demonstraram redução estatisticamente significativa dos valores de HbA1c de $8,80 \pm 1,98\%$ quando em uso de insulina NPH, para $8,54 \pm 1,88\%$ (valor $p=0,001$) após 6 meses de uso do análogo glargina. A frequência de pacientes

com controle glicêmico variou de 22,6% em uso de insulina NPH para 26,2% em uso do análogo glargina. A dose diária média de insulina basal variou de $35,23 \pm 15$ UI quando em uso de insulina NPH para $34,38 \pm 15$ UI após 6 meses de utilização do análogo glargina (valor $p = 0,018$). A análise de post hoc pelo teste de Tukey demonstrou diferença estatisticamente significativa na dose média do análogo glargina entre pacientes de 06 a 12 anos, que são menores comparadas as doses utilizadas por outras faixas etárias. Pacientes com e sem controle glicêmico não apresentam nenhuma diferença estatisticamente significativa em todas as variáveis.

CONCLUSÕES: **A) Revisão Sistemática** – Tendo em vista a alta heterogeneidade dos estudos, o valor discreto apresentado pela estimativa de efeito nos desfechos de efetividade e segurança, os potenciais conflitos de interesse dos estudos incluídos e o custo de tratamento frente às alternativas terapêuticas existentes, não há suporte para a recomendação diferencial na terapia com os análogos avaliados. O papel dos análogos no tratamento na DM1 deve ser melhor determinado por meio de estudos de efetividade de boa qualidade metodológica, de modo a avaliar o perfil de segurança em longo prazo, bem como avaliações econômicas das alternativas terapêuticas. **B) Coorte histórica** – A avaliação dos grupos de pacientes com e sem controle glicêmico após seis meses de utilização do análogo glargina permitiu concluir que não existe associação entre uso do análogo glargina e características do paciente ou do tratamento. Visto que as diferenças entre elas são mínimas, podemos afirmar que a insulina NPH é tão efetiva quanto o análogo glargina, não havendo justificativas para uma diferença exorbitante de preço entre elas. Torna-se iminente e impositivo repensar a estratégia de fornecimento do medicamento nos estados brasileiros e tomar medidas de renegociação nos preços praticados.

Palavras chave: Diabetes Mellitus Tipo 1, análogo glargina, insulina NPH, revisão sistemática, metanálise, estudos longitudinais, pesquisa comparativa da efetividade.

ABSTRACT

BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) has taken epidemic proportions in recent years, setting up a growing problem of global public health, mainly by causing damage to the patient in the clinical aspects, social, economic and quality of life, given its potential morbidity and mortality. The treatment of type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients consists basically of the replacement of insulin not produced endogenously. The use of insulin analogs for the treatment of T1DM has been widespread, but the actual therapeutic benefits still require evidence.

OBJECTIVE: To evaluate the clinical effectiveness of analog glargine in the treatment of patients with T1DM compared to NPH insulin.

METHODS: A) Systematic Review -It was performed a systematic review (SR) with meta-analysis. SR were included cohort studies and registration available in PUBMED, LILACS, CENTRAL (accessed until June 2015), including manual and gray literature search. The meta-analysis was conducted in Review Manager® 5.2 software. The primary outcomes assessed were: glycohemoglobin (HbA1c), weight gain and the occurrence of hypoglycemia. The assessment of methodological quality was performed using a Newcastle scale. **B) Historical Cohort** –It was performed a historical cohort study with T1DM patients, who received glargine analog through specialized component / high cost of State Health Secretariat of Minas Gerais. It was built a database of these individuals, registered as protocol using glargine analog in the state of Minas Gerais. The cohort consisted of patients using glargine analog 6 months ago and whose inclusion in the program occurred between January / 2011 and January / 2015. These patients were compared to themselves before - when in use of NPH insulin - and after using the analog glargine. We evaluated the HbA1c and glycemic control of patients.

RESULTS: A) Systematic Review -From a total of 796 publications, 11 studies were included. The meta-analysis favored glargine analog in HbA1c outcomes (adult patients) and hypoglycaemia ($p < 0.05$), but without reaching glycemic control (HbA1c around 7%). The methodological quality of the studies was moderate and 45% of them were funded by pharmaceutical industry. **B) Historical Cohort** –There were included 580 patients. The analysis demonstrated a statistically significant reduction in HbA1c values of $8.80 \pm 1.98\%$ in use of NPH to $8.54 \pm 1.88\%$ ($p = 0.001$) after 6 months of using the analog glargine. The frequency of patients with glycemic control varied from 22.6% in use of NPH to 26.2% in use of glargine analog. The average daily dose of basal insulin ranged from 35.23 ± 15 IU NPH

when in use to 34.38 ± 15 IU after six months of use of analog glargine ($p = 0.018$). The post hoc analysis using the Tukey test showed statistically significant difference in the mean dose of glargine similar among patients 06 and 12, which are smaller compared the doses used by other age groups. Patients with and without glycemic control does not show any statistically significant differences in all variables.

CONCLUSIONS: **A) Systematic Review** –Taking into account the high heterogeneity of the studies, the discrete value presented by the estimated effect on the effectiveness and safety outcomes, potential conflicts of interest of the included studies and the cost of treatment in the face of existing therapeutic alternatives, there is no support for the recommendation on differential therapy with available analogs. The role of similar treatment in DM1 should be better determined by effectiveness studies of good methodological quality, in order to assess the long-term safety profile, as well as economic evaluation of therapeutic alternatives. **B) Historical Cohort** –The evaluation of the patient groups that have glycemic control after six months of use of glargine analog concluded that there is no association between use of glargine analog and characteristics of the patient or treatment. Since the differences between them are minimal, we can assure that the NPH insulin is as effective as glargine analog, there is no justification for excessive or unreasonable difference of cost between them. It becomes imposing and imminent to reevaluate sourcing strategy of the drug in the Brazilian states and taking renegotiation measures on prices.

Keywords: Diabetes Mellitus Type 1, analog glargine, NPH insulin, systematic review, meta-analysis, longitudinal studies, comparative effectiveness research.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.....	18
Quadro 2 – Valores de referência de HbA1c utilizados na avaliação de controle glicêmico para as diferentes faixas etárias.....	19
Quadro 3 – Principais características das insulinas.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Complicações do Diabetes mellitus.....	16
Tabela 2 – Preço de fábrica, preço por UI, dose média diária e custo do tratamento mensal de insulina NPH e análogo glargina comercializados no Brasil.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS

ABPI	<i>Association of the British Pharmaceutical Industry</i>
ADA	Associação Americana de Diabetes
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em Saúde
BRATS	Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Ccates	Centro Colaborador do SUS – Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COMPUS	<i>Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service</i>
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPFE/UFMG	Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia da Universidade Federal de Minas Gerais
HbA1c	Hemoglobina A glicosilada
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços
LADA	Doença Autoimune Latente em Adultos / <i>Latent Auto-immune Diabetes in Adults</i>
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
OMS/WHO	Organização Mundial de Saúde/ <i>World Health Organization</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preços Máximos de Venda ao Governo
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade/ <i>Quality Adjusted Life Years</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SES-MG	Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
1.1	DIABETES <i>MELLITUS</i>	15
1.2	ASPECTO EPIDEMIOLOGICO	16
1.3	DIAGNÓSTICO	17
1.4	TRATAMENTO DM1	18
1.5	ANÁLOGO GLARGINA.....	20
1.6	INCORPORAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA EM MINAS GERAIS	21
1.7	IMPACTO ECONÔMICO	22
2	OBJETIVOS.....	23
2.1	OBJETIVO GERAL	24
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
3	MÉTODOS.....	25
3.1	REVISÃO SISTEMÁTICA.....	26
3.2	COORTE HISTÓRICA	27
4	ARTIGO 1 - EFETIVIDADE CLÍNICA E SEGURANÇA DO ANÁLOGO GLARGINA NO DIABETES TIPO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS	30
5	ARTIGO 2 - EFETIVIDADE CLÍNICA DO ANÁLOGO GLARGINA NO DIABETES TIPO 1: COORTE HISTÓRICA.....	49
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
7	CONCLUSÃO	71
	REFERÊNCIAS	73
	ANEXO A – Relatório para inclusão/renovação de fornecimento de análogos de longa duração.....	76
	ANEXO B – Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos	77

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 DIABETES *MELLITUS*

A Sociedade Brasileira de Diabetes define o diabetes *mellitus* (DM) como “um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultada de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas” (SBD, 2015). A hiperglicemia é um efeito comum do diabetes não controlado e ao longo do tempo conduz a graves lesões em muitos dos sistemas do organismo, em particular o nervoso e o circulatório. (WHO, 2013).

O DM não é mais classificado conforme o tipo de tratamento e sim de acordo com sua etiologia. Portanto, os termos "DM insulino dependente" e "DM insulino independente" não são mais adequados. A Organização Mundial da Saúde (OMS), a Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) propõem uma classificação incluindo quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. A glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída são duas outras categorias referidas como pré-diabetes. Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCVs) (SBD, 2015).

O DM2 é caracterizado pela deficiência parcial da produção de insulina pelo pâncreas, ou ainda pela resistência à insulina e à deficiência na ação deste hormônio. O DM 1 ocorre como consequência da deficiência de insulina, causada pela destruição das células beta pancreáticas. Essa destruição de células beta é mediada por um processo auto-imune na maioria dos casos, no entanto existem casos em que não há evidências deste processo, estes são referidos como forma idiopática de DM1; pode ser classificado, então, em dois tipos 1A (causa auto-imune) e 1B (idiopática) (GROSS, J. L. S. *et al.*, 2002). A taxa de destruição das células beta pode variar, e normalmente é mais rápida entre as crianças. Já nos adultos, ocorre a forma lentamente progressiva, sendo referida como diabetes autoimune latente do adulto (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) (SBD, 2015). Devido à ausência de células beta pancreáticas, a insulina não é sintetizada nem liberada, e a concentração de insulina circulante aproxima-se de zero. Na ausência de insulina, os tecidos sensíveis à insulina não conseguem captar e armazenar glicose, aminoácidos e lipídios, até mesmo na presença de níveis plasmáticos circulantes elevados dessas substâncias energéticas (POWERS A.C., D’ALESSIO, D., 2012).

Nos pacientes diabéticos, os níveis de glicemia ultrapassam a capacidade do rim de reabsorver a glicose a partir do filtrado glomerular, e a glicose não reabsorvida produz diurese osmótica, bem como urina “adocicada”. Esse fenômeno provoca a poliúria e, subsequente polidipsia apresentadas por muitos pacientes diabéticos. Apesar de o apetite ser estimulado— resultando em fome excessiva ou polifagia —, os pacientes perdem peso, visto que os nutrientes da dieta não podem ser armazenados (POWERS A.C., D’ALESSIO, D., 2012). A hiperglicemia e outros distúrbios relacionados ao metabolismo do organismo podem resultar em graves prejuízos para muitos dos sistemas, principalmente os nervos e vasos sanguíneos, além de outras complicações inerentes da doença (Tabela 1).

Tabela 1 – Complicações do Diabetes *mellitus*.

Principais complicações do Diabetes <i>mellitus</i>:
Retinopatia;
Neuropatia diabética;
Aumento no aparecimento de doença periodontal; gengivite
Aumenta o risco de Infecções na pele;
Doenças cardiovasculares, podendo levar a alterações nos vasos que resultam em ataque cardíaco, infarto e morte;
Gastroparesia;
Nefropatia diabética, resultando em insuficiência renal e levando o paciente a necessitar de diálise ou transplante renal;
Cetoacidose (em diabetes mellitus tipo 1);
Síndrome hiperglicêmica hiperosmolar;
Doença arterial periférica, resultando em dores nas pernas e cansaço;
Perda auditiva.

Fonte: Adaptado ADA, 2015.

1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA), o DM tem tomado proporções epidêmicas nos últimos anos, tornando-se um crescente problema de saúde pública mundial, principalmente por ocasionar prejuízos ao paciente sob os aspectos clínico, social, econômico e de qualidade de vida, visto seu potencial de morbimortalidade (ADA, 2015).

A prevalência mundial do diabetes é de 415 milhões de adultos, além dos 318 milhões de adultos (entre 20 e 79 anos de idade) que possuem tolerância à glicose diminuída, o que coloca-os em risco elevado de desenvolver a doença no futuro. O Brasil ocupa o 4º lugar no ranking mundial com 14,3 milhões de adultos acometidos por esta doença. Considerada uma das doenças crônicas mais comuns, estima-se que em 2040 a prevalência de diabetes seja de 642 milhões de adultos no mundo e de 23,3 milhões de adultos no Brasil (IDF, 2015).

Segundo os dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF) os casos de DM1 representam de 7% a 12% de todos os casos de diabetes. Estima-se que existam mais que meio milhão de crianças (entre 0 e 14 anos de idade) vivendo com DM1. O Brasil ocupa o 3º lugar no ranking mundial com 30,9 mil crianças com DM1 (IDF, 2015).

O aumento da incidência e da prevalência do DM em todos os países, frequentemente associado a mudanças no estilo de vida e alteração do perfil demográfico da população, constitui-se grande desafio para os sistemas de saúde (IDF, 2014). O DM já foi classificado em primeiro lugar na lista de alta carga de doença (BRATS, 2010), ou seja, a patologia que provoca maior perda em anos de vida devido à morte prematura ou os anos vividos com incapacidades, de acordo com o indicador DALY (*Disability Adjusted Life Years* – Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade). A taxa de mortalidade associada ao diabetes aumentou 8% de 2000 a 2007 (ROSA, 2006; HORTON, R. *et al.*, 2011). Aproximadamente 5 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram de diabetes em 2015, o equivalente a uma morte a cada seis segundos. O diabetes foi responsável por 14,5% de mortes entre as pessoas nesta faixa etária (IDF, 2015).

1.3 DIAGNÓSTICO

Com relação ao diagnóstico, houve modificações em 1997, no intuito de prevenir de maneira eficaz as complicações micro e macrovasculares do DM. Estas alterações foram incorporadas pela *American Diabetes Association* (ADA), posteriormente aceitas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (ADA, 1997; ADA, 2014).

De acordo com a ADA, são 3 os critérios aceitos para o diagnóstico de DM com utilização da glicemia (Quadro 1):

- Concentração de glicose no plasma superior a 200 mg/dL, medida aleatoriamente e associada a sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e perda ponderal) ou crise hiperglicêmica ou;
- Concentração plasmática de glicose em jejum superior a 126 mg/dL ou;
- Concentração plasmática de glicose superior a 200 mg/dL dosada 2 h após a ingestão oral de uma carga de glicose, contendo o equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvida em água (ADA, 2014).

Quadro 1 – Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.

Categoria	Jejum*	2 h após 75 g de glicose	Casual**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas;

**Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição;

***Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Nota: O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Fonte: SBD, 2015.

Há algumas limitações ao utilizar os valores da Hemoglobina A glicosilada (HbA1c) como critério diagnóstico do DM, relacionadas à idade, raça/etnia, presença de hemoglobinopatias, anemias hemolítica e ferropriva. (ADA, 2015; SBD, 2015).

1.4 TRATAMENTO DM1

Após ser diagnosticado com diabetes, os pacientes iniciam o tratamento para corrigir a hiperglicemia, a fim de atingir o melhor controle metabólico possível. De acordo com as recomendações da *American Diabetes Association* (ADA, 2015) as metas terapêuticas para o controle glicêmico são baseadas nos níveis de HbA1c, conforme os valores do quadro 2. O exame de HbA1c é útil no acompanhamento do paciente porque pode detectar grandes variações de glicemia no período de 3 a 4 semanas (ADA, 2009). É importante que o paciente receba um acompanhamento individualizado, diferindo conforme a idade do paciente,

presença de comorbidades, expectativa de vida e grau de percepção de hipoglicemias (SBD, 2015).

Quadro 2 – Valores de referência de HbA1c utilizados na avaliação de controle glicêmico para as diferentes faixas etárias.

Faixa etária	HbA1c (%)
Entre 6 e 18 anos	$\leq 7,5$
De 19 a 59 anos	$\leq 7,0$
Acima de 60 anos	$\leq 8,0$

Fonte: ADA, 2015.

O principal objetivo da terapia medicamentosa no diabetes consiste em normalizar os parâmetros metabólicos, como a glicemia, para reduzir o risco de complicações a longo prazo. Para pacientes com DM1, a estratégia medicamentosa consiste na administração de uma quantidade suficiente de insulina exógena para obter normoglicemia, sem induzir hipoglicemia. O tratamento apropriado destes pacientes não apenas produz normoglicemia, como também reverte a resposta de inanição metabólica mediada pela ação dos hormônios contra-reguladores sem qualquer oposição. O controle alimentar, a prática de atividade física e o controle de peso corporal são fundamentais para se evitar a progressão da doença (BRASIL, 2013).

O tratamento do paciente acometido de DM1 consiste na reposição de insulina endógena através do uso de insulina de ação rápida ou ultrarrápida, associada a uma insulina de ação intermediária ou prolongada. Em Minas Gerais os medicamentos disponibilizados para o tratamento do DM1 no Sistema Único de Saúde (SUS) incluem as insulinas NPH, Regular e o análogo glargina. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a utilização de análogo glargina em portadores de DM1, além do aconselhamento para mudanças no estilo de vida, deve ser prescrito o tratamento insulínico, utilizando insulina de ação intermediária (NPH) e de ação rápida (regular), monitorado pela mensuração das glicemias capilares com glicosímetro (MINAS GERAIS, 2010). Além destas, encontram-se disponíveis no mercado farmacêutico vários tipos de insulinas e de análogos, de ação ultrarrápida, rápida, intermediária, prolongada e pré-misturas que contém associações insulínicas (Quadro 3). É importante destacar que o sucesso do tratamento medicamentoso depende da adesão do paciente às intervenções não medicamentosas, quais sejam o controle rigoroso da alimentação, a prática de exercícios físicos e o controle do peso.

Quadro 3 – Principais características das insulinas.

Insulina	Início de Ação	Pico de ação	Duração do efeito terapêutico
Longa duração			
Glargina	2-4 hs	Não apresenta	20-24 hs
Detemir	1-3 hs	6-8 hs	18-22 hs
Ação intermediária			
NPH	2-4 hs	4-10 hs	10-18 hs
Ação rápida			
Regular	0,5- 1 h	2-3 hs	5-8 hs
Ação ultrarrápida			
Asparte	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Lispro	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Glulisina	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs

Fonte: POWERS A.C., D'ALESSIO. D, 2012

A insulina atualmente disponível na maioria dos países tem fórmula idêntica à produzida pelo pâncreas humano, e é produzida mediante a utilização de técnica de recombinação do DNA. As duas preparações de insulina DNA-r disponíveis no Brasil são a “regular”, também conhecida como “cristalina” ou “simples”, de ação rápida, e a insulina NPH - sigla que significa “*neutral protamine hagedorn*”-, de ação intermediária a prolongada, dependendo da resposta individual. O tratamento insulínico deve ser estabelecido em bases individuais (MAIA, 2007).

A modificação na sequência de aminoácidos resultou nos análogos de insulina. A lispro e a aspart, análogos de insulina de ação rápida, estão disponíveis para o uso clínico e mostram propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas similares. As formulações dos análogos, glargina e detemir, representam os grupos denominados análogos de longa duração ou basais, com ação de 24h (MAIA, 2007).

O análogo detemir é produzido por meio da tecnologia do DNA recombinante, com expressão em *Saccharomyces cerevisiae* seguida por modificação química (KURTZHALS, 2007). Um ácido graxo (ácido mirístico) é ligado à lisina na posição 29, o qual se liga a albumina circulante, formando complexo que se dissocia lentamente, prolongando desta forma o seu tempo de ação (FUCHS, 2006; SORAN, 2006).

1.5 ANÁLOGO GLARGINA

O análogo glargina é sintetizado a partir de modificações na cadeia de aminoácidos da insulina humana, efetuando-se uma substituição da asparagina por glicina na posição A21 e

adição de duas argininas na posição B30. Essas modificações resultam em um padrão único de liberação a partir do local de injeção (PIRES & CHACRA, 2008).

O análogo glargina, é registrado no Brasil com 3 nomes comerciais Lantus®, Toujeo® e Veluxus®, as duas primeiras produzidas pelo laboratório farmacêutico Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda e a última pela Medley Farmacêutica Ltda. Estão disponíveis na forma de solução injetável de concentração 100 UI/ mL e 300UI/mL (ANVISA, 2016). O análogo glargina é menos solúvel em pH fisiológico (neutro) do que a insulina humana nativa e se encontra completamente solúvel em pH 4 (correspondente ao pH ácido da solução injetável do análogo glargina). Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando à formação de micro-precipitados, dos quais pequenas quantidades do análogo glargina são liberadas continuamente, resultando em absorção retardada, sem picos de ação pronunciados e permitindo administração única ao dia, de acordo com a orientação do fabricante (MICROMEDEX®, 2010).

1.6 INCORPORAÇÃO DO ANÁLOGO GLARGINA EM MINAS GERAIS

O análogo glargina foi o primeiro análogo de insulina de ação prolongada desenvolvido. Em 2000 foi aprovada pela *Food and Drugs Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) para o uso em pacientes com diabetes tipos 1 e 2. Em 2003, foi registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), quando também passou a ser comercializada no Brasil (FUCHS, F. D. *et al.*, 2006; SDB, 2007).

No Estado de Minas Gerais, o elevado número de ações judiciais teria pressionado o governo do estado a incorporar o análogo glargina na Relação Estadual de Medicamentos para a Atenção Básica através da Deliberação CIB-SUS/MG N° 196, em setembro de 2005. No entanto, isto não impediu que os processos judiciais para os pacientes fora do protocolo continuassem. Entre 2005 e 2006, o análogo glargina foi responsável pelo terceiro maior número de ações judiciais contra a Secretaria Estadual de Saúde (SES / MG) (MACHADO, M.A.A. *et al.* 2011). Em 2014, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) decidiu, após consulta pública, não incorporar as insulinas análogas (para DM1) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2014a).

1.7 IMPACTO ECONÔMICO

Além de colocar sobre os indivíduos e suas famílias um grande encargo financeiro, devido ao custo de insulinas principalmente, a diabetes também tem um impacto econômico substancial sobre os países e os sistemas nacionais de saúde. Isto, em consequência do aumento da utilização dos serviços de saúde, da perda de produtividade e do apoio necessário a longo prazo para superar complicações relacionadas a diabetes. A maioria dos países gasta com diabetes cerca de 5% a 20% da sua despesa total em saúde, fazendo do diabetes um desafio para os sistemas de saúde e um obstáculo ao desenvolvimento econômico sustentável (IDF, 2015).

De acordo com o relatório de recomendação da CONITEC, o impacto orçamentário da incorporação dos análogos de ação lenta no SUS seria da ordem de R\$ 200 milhões no 1º ano, considerando 20% da população-alvo, podendo chegar a cerca de R\$ 1,1 bilhão de reais no cenário de utilização em 100% dos pacientes (BRASIL, 2014b). O custo do tratamento com o análogo glargina, no Brasil, chega a 581,98% a mais que o tratamento com insulina NPH (Tabela 2) (ANVISA, 2016).

Tabela 2 – Preço de fábrica, preço por UI, dose média diária e custo do tratamento mensal de insulina NPH e análogo glargina comercializados no Brasil.

Insulina	Apresentação farmacêutica	Dose média (UI/Kg/dia)	Peso médio (Kg)	Total UI/ano	Custo/UI (R\$)	Custo/paciente/ano (R\$)
NPH	Frasco 10 mL	0,375	70	9581,25	0,066	634,43
Análogo glargina	Tubete 3 mL	0,375	70	9581,25	0,385	3.692,26
Diferença de:						581,98%

Nota: Custo do tratamento de paciente com DM1 com insulina regular baseado no preço máximo ao consumidor (PMC) 18%.

Fonte: BRASIL, 2013; ANVISA, 2016.

Diante do impacto econômico da DM, o crescimento dos gastos do Ministério da Saúde e Secretarias de Saúde com as terapias insulínicas e do desafio de ampliação do acesso de maneira equânime, é necessário avaliar o quão efetivas essas terapias são, para que não haja prejuízos em outras áreas da saúde pública.

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar análise da efetividade clínica comparativa do análogo glargina comparado à insulina NPH, em pacientes com DM1, com histórico de uso prévio de NPH, que iniciaram a terapia com o análogo glargina entre janeiro de 2011 e janeiro de 2015, acompanhados por seis meses.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisão sistemática de estudos observacionais avaliando a efetividade comparativa do análogo glargina em relação à insulina NPH.
- Construir banco de dados dos indivíduos em tratamento de Diabetes Mellitus do tipo I, cadastrados conforme Protocolo de utilização do análogo glargina no Estado de Minas Gerais, estabelecendo uma coorte de pacientes que possibilitará análise de efetividade clínica comparativa.
- Descrever o perfil de utilização dos pacientes em uso do análogo glargina em Minas Gerais; efetividade do análogo glargina em cenário de mundo real.

3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Nesta primeira etapa do estudo foi conduzida uma revisão sistemática de estudos observacionais, com metáanálise de acordo com as recomendações do *Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies* (MOOSE) (STROUP *et al*, 2012).

Foi realizada buscas eletrônicas de artigos relevantes publicados até junho de 2015 nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Library. Várias combinações de termos foram utilizadas, incluindo termos referentes à doença, intervenções e tipo de estudo. Foi realizada busca manual nas referências de todos os estudos incluídos e no periódico eletrônico *Diabetes Care*, nas edições dos anos de 2003 até março de 2015. Também foi feita a busca por estudos na literatura cinzenta no banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior (CAPES), da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no *ProQuest* Dissertação e teses de banco de dados, para garantir que não perdemos estudos observacionais importantes. Que incluiu publicações de dissertações e teses escolares, governamentais, de congressos, livros e relatórios.

Os critérios de elegibilidade eram estudos de coorte e registros de bases de dados, prospectivo e retrospectivo, de pacientes acometidos por DM1. Foram considerados estudos que avaliaram preparações do análogo glargina comparadas a insulina NPH, para os desfechos de efetividade e segurança. Foram excluídos estudos que avaliaram comparação de dose, métodos de intervenção; pacientes gestantes, protocolos clínicos, revisões, relato de casos, estudo em animais, estudo *in vitro*, estudos farmacodinâmico e/ou farmacocinético, estudos que avaliaram DM2, estudos que avaliaram terapias orais concomitantes à terapia com insulinas para DM1, estudos que avaliaram uma amostra igual ou inferior a 30 participantes ou tiveram tempo de seguimento inferior a quatro semanas.

Os estudos encontrados nas bases de dados eletrônicas foram reunidos em uma única base para exclusão de duplicatas. A seleção foi realizada em três fases por dois revisores independentes e incluiu a análise de títulos, resumos e textos completos. As discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os dados incluindo qualidade metodológica, informações dos participantes, período de duração do tratamento, dados de efetividade e

segurança foram extraídos e coletados em duplicata em formulário do Excel desenvolvido para esse fim e previamente testado.

Para a avaliação da qualidade metodológica foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa, para estudos observacionais (HARTLING *et al*, 2012). Nesta escala, cada estudo é avaliado em três dimensões: seleção dos grupos de estudo, comparabilidade dos grupos e a apuração dos resultados de interesse. O escore total é de nove, sendo que acima de seis, o estudo é considerado de alta qualidade. Além disso, fontes de financiamento foram identificadas para verificar potenciais fontes de viés. A possibilidade de viés de publicação foi avaliada pela análise do funnel plot (HIGGINS, 2008). Considerou-se que havia conflito de interesse no estudo quando em alguma parte do texto houvesse comentário sobre conflito de interesses, se referisse a fontes de financiamentos pela indústria ou quando houvesse algum vínculo dos autores do estudo com a indústria farmacêutica.

Os desfechos primários avaliados foram a concentração de HbA1c, Glicemia Capilar ou Plasmática em jejum e ocorrência de episódios de hipoglicemia grave (HG). Como desfechos secundários foram avaliados o Índice de Massa Corporal (IMC), ganho de peso e o surgimento de reações adversas.

Os dados dos estudos foram combinados usando o modelo de efeitos randômicos do software Review Manager (RevMan) versão 5.3. O RevMan é um software utilizado para a preparação e manutenção de Revisões Cochrane, foi desenvolvido através de um processo contínuo de consulta com os seus usuários e metodologistas da Cochrane, a fim de amparar as normas e diretrizes das Revisões Cochrane, fornecer métodos analíticos, ajuda através de acesso 'online' e mecanismos de validação. RevMan é de acesso livre tanto para autores que preparam Revisões Cochrane como para o uso puramente acadêmico. Os resultados foram apresentados por diferença de média (DM) para as variáveis contínuas com um intervalo de confiança de 95%. Análises com um $I^2 > 40\%$ e um valor-p do teste do qui-quadrado $< 0,10$ foram considerados como heterogeneidade significativa. Análise de sensibilidade foi conduzida para investigar as causas da heterogeneidade, excluindo um estudo de cada vez e verificadas as mudanças nos valores de I^2 e p.

3.2 COORTE HISTÓRICA

Na segunda etapa deste estudo foi realizada uma coorte histórica, no período de janeiro de 2011 a janeiro de 2015, abrangendo usuários do Componente Especializado da Assistência

Farmacêutica (CEAF), desenvolvida a partir da construção de um banco de dados dos indivíduos em tratamento de DM1, cadastrados conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a utilização de análogo glargina em portadores de DM1 (MINAS GERAIS, 2010) e por meio do Relatório para inclusão/ renovação do fornecimento de análogos de longa duração (Anexo A) e do Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos (Anexo B), que são anexados ao protocolo de solicitação do análogo glargina.. Para a análise da efetividade clínica o paciente foi comparado com ele mesmo, em uma análise dos valores de HbA1c, antes e depois de seis meses de utilização do análogo glargina.

Foram incluídos na coorte pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade: (i) Pacientes que possuíam diagnóstico de DM1 ou LADA; (ii) pacientes cujos processos atenderam aos critérios de inclusão descritos no PCDT; (iii) em uso de insulina NPH e que nunca tenham utilizado análogos de insulina de longa duração; (iv) pacientes cuja inclusão no programa foi entre janeiro de 2011 e janeiro de 2015 e (v) pacientes que possuíam pelo menos dois processos de renovação avaliados por pareceristas do Centro Colaborador do SUS – Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (Ccates) . Foram excluídos pacientes que no momento da primeira solicitação estavam em uso dos análogos glargina ou detemir e pacientes cujo prazo de solicitação de renovação tenha excedido nove meses a partir da data da última liberação.

Os desfechos foram avaliados a partir das seguintes variáveis: (i) variáveis demográficas - cor da pele, sexo e faixa etária; (ii) variáveis clínicas - tempo de diagnóstico de DM1, idade no diagnóstico e relato de comorbidades dos pacientes no início do estudo; (iii) características do tratamento - tipo de tratamento, contagem de carboidratos, doses prescritas, frequência de administração de insulina NPH e do análogo glargina, tipo de insulina e doses prescritas de insulina de ação rápida e/ou ultrarrápida e (iv) resultados laboratoriais HbA1c.

Sendo esta última variável utilizada para análise da efetividade clínica, por meio da comparação dos valores de HbA1c de cada paciente após seis meses de utilização do análogo glargina, com os valores de referência preconizados na literatura para a respectiva faixa etária. Para pacientes entre 6 e 18 anos, HbA1c $\leq 7,5\%$; entre 19 e 59 anos, HbA1c $\leq 7,0\%$ e acima de 60 anos, HbA1c $\leq 8,0\%$ (ADA, 2015) foram considerados controlados e os pacientes que estivessem fora desta faixa de valores de referência foram considerados não controlados.

Este estudo não avaliou os valores de glicose em jejum, visto que esta medida possui baixa validação para avaliar tanto eficácia quanto a efetividade do medicamento, por ser passível de divergências com o real controle glicêmico (LASSERE et al., 2007).

As variáveis categóricas foram analisadas por meio de frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas por média, mediana e desvio padrão. A diferença entre as médias das doses de insulina NPH e do análogo glargina foram comparadas utilizando Teste t para amostras pareadas. Para identificar os fatores associados com o controle glicêmico dos pacientes após seis meses de utilização do análogo glargina foi realizado o teste Qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e a Análise de Variância, One Way Anova, para variáveis contínuas. Em caso de diferença estatisticamente significante, foi utilizado o teste de Tukey para múltiplas comparações. As variáveis com valor $p < 0,20$ na análise univariada foram incluídas no modelo múltiplo. Foram consideradas significantes as variáveis que apresentaram valor $p < 0,05$ no modelo múltiplo. Para fazer a análise estatística foi utilizado o software SPSS® versão 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

**4 ARTIGO 1 - EFETIVIDADE CLÍNICA E SEGURANÇA DO ANÁLOGO
GLARGINA NO DIABETES TIPO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE
DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis

Lays P. Marra · Vania E. Araújo · Thales B. C. Silva · Leonardo M. Diniz ·
Augusto A. Guerra Junior · Francisco A. Acurcio · Brian Godman ·
Juliana Álvares

Received: February 9, 2016

© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com

ABSTRACT

Introduction: The use of insulin analogs for the treatment of type 1 diabetes mellitus (T1DM) is widespread; however, the therapeutic benefits still require further evaluation given their higher costs. The objective of this study was to evaluate the effectiveness and safety of analog insulin glargine compared to recombinant DNA (rDNA) insulin in patients with T1DM in observational studies, building on previous reviews of randomized controlled trials

comparing neutral protamine Hagedorn insulin and insulin glargine.

Methods: A systematic review with a meta-analysis was performed. The review included cohort studies and registries available on PubMed, LILACS, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), as well as manual and gray literature searches. The meta-analysis was conducted in Review Manager 5.3 software. The primary outcomes were glycated hemoglobin (Hb1Ac), weight gain, and hypoglycemia. Methodological quality was assessed using the Newcastle-Ottawa scale.

Results: Out of 796 publications, 11 studies were finally included. The meta-analysis favored insulin glargine in HbA1c outcomes (adult

Enhanced content To view enhanced content for this article go to <http://www.medengine.com/Redeem/6B84F0607D1C1574>.

L. P. Marra (✉) · V. E. Araújo · T. B. C. Silva ·
A. A. Guerra Junior · F. A. Acurcio · J. Álvares
School of Pharmacy, Graduate Program in
Medicines and Pharmaceutical Assistance, Federal
University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte,
Minas Gerais, Brazil
e-mail: laysmarra@yahoo.com.br

L. M. Diniz
School of Medicine, Federal University of Minas
Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

B. Godman
Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical
Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK

B. Godman
Division of Clinical Pharmacology, Department of
Laboratory Medicine, Karolinska Institutet,
Karolinska University Hospital Huddinge,
Stockholm, Sweden

B. Godman
Liverpool Health Economics Centre, University of
Liverpool Management School, Liverpool, UK
e-mail: Brian.Godman@ki.se

patients) and hypoglycemic episodes ($P < 0.05$), but without reaching glycemic control (Hb1Ac to approximately 7%). The methodological quality of the studies was moderate, noting that 45% of studies were funded by pharmaceutical companies.

Conclusion: Given the high heterogeneity of the studies, the discrete value presented by the estimated effect on effectiveness and safety, potential conflicts of interest of the studies, and the appreciable higher cost of insulin glargine, there is still no support for recommending first-line therapy with analogs. The role of analogs in the treatment of T1DM could be better determined by further observational studies of good methodological quality to assess their long-term effectiveness and safety, as well as their cost-effectiveness.

Keywords: Comparative effectiveness research; Glargine; Insulin; Meta-analysis; Systematic review; Type 1 diabetes mellitus

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia due to changes in insulin secretion or altered action of insulin, or both. Type 1 DM (T1DM) results from the destruction of pancreatic beta cells mediated by cellular autoimmune responses [1].

The treatment of patients with T1DM consists of repositioning of insulin that is not produced endogenously. This involves administering either rapid-acting insulin, more intermediate or long-acting insulin. Recombinant DNA (rDNA) insulin and neutral protamine Hagedorn (NPH), which has an intermediate-acting time, are typically first-line choices among the insulins used for basal glycemic control [2, 3]. Glargine, a

long-acting insulin analog, is used as an alternative to rDNA insulin. It is a molecule structurally similar to human insulin and is developed by modification of the amino acid sequence, with the aim of prolonging the duration of the effect and decreasing intra-individual variability [4].

Metabolic control through active management of patients with T1DM is based on three fundamental principles: adequate food, weight, and glycemic control. These provide benefits to patients and decrease the risk of complications [5, 6]. The glycated hemoglobin (HbA1c) level is the average glycemic level of an individual over a period of 2–3 months prior to the test day. Consequently, it can be used to evaluate glycemic control and the effectiveness of current treatments. Glycemia tests indicate blood glucose levels during testing. Both these methods are important, since the information they provide is complementary and helps to obtain a more global evaluation of glycemic control. When used together, they provide safer and more accurate results, thereby minimizing possible interferences due to the different technical methodologies used [7].

T1DM may cause acute and chronic complications, with hypoglycemia one of the most important acute complications that can occur. Microvascular (causing retinopathy, nephropathy, and neuropathy) and macrovascular (causing peripheral arterial disease, carotid disease, and coronary artery diseases) are the most prevalent chronic complications [1].

The studies and systematic reviews performed to date to compare rDNA insulin with long-acting analogs, including the authors' own systematic review of randomized

controlled trials (RCTs), did not show any significant differences in the clinical benefits obtained between the different formulations of insulin although there can be considerable differences in costs [3, 8–10]. Published studies though, including observational studies, have reported better effectiveness of insulin analogs compared with human insulin [11–13]. However, the published studies that have evaluated the performance of different insulins in non-controlled situations do appear inconclusive when combined. It is important to address this confusion given, as mentioned, the considerable differences in costs that can occur between the different formulations, for example, in Brazil, the cost of treating a patient with insulin glargine is 536% that of treatment with NPH insulin [3].

Consequently, the aim of this study was to evaluate the clinical effectiveness of insulin glargine through a systematic review of observational studies, which was not addressed in the authors' original systematic review [3], and as a result, help to determine the performance of long-acting insulins versus NPH and other insulins in the real-world in non-controlled situations to provide future guidance. It is not about assessing the effectiveness of different interventions to encourage the prescribing of particular insulin formulations.

METHODS

This review was conducted in accordance with the recommendations of the Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies (MOOSE) guidelines [14]. This article is based on previously conducted studies and does not involve any new studies of human or animal subjects performed by any of the authors.

Study Search

Electronic searches of relevant articles published until June 2015 in MEDLINE (PubMed), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), and Cochrane Library were performed. Various combinations of terms were used, including terms related to the disease and type of intervention study (Table 1).

Hand searching was conducted in the references of all included studies and the electronic journal *Diabetes Care* from 2003 until March 2015. *Diabetes Care* was chosen as this is a reputable publication for studies involving patients with diabetes. The search for studies in the grey literature was also made among the theses and dissertations database of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), the Digital Library of Theses and Dissertations of the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), and ProQuest Dissertations and database thesis to ensure that the authors did not miss out important observational studies. These included lectures, publications and academic theses, government, congress, books, and reports.

Eligibility Criteria

Prospective and retrospective cohort studies and database records of patients with T1DM were selected. Studies that evaluated the insulin glargine preparations in comparison with rDNA insulin to assess the effectiveness and safety outcomes were included.

Studies that assessed the dosage, intervention methods, pregnant patients, clinical protocols, reviews, case reports, animal studies, in vitro studies, pharmacodynamics

Table 1 Search strategies

Databases	Search strategies	Studies
LILACS	((mh:"Diabetes Mellitus Tipo 1" AND "CetoacidoseDiabética") OR (tw:dmid OR dmt1 OR (diabet\$ tip\$I) OR (diabet\$ tip\$I) OR (diabet\$ tip\$ I) OR (diabet\$ tip\$ I) OR (Diabetes Auto-Imune) OR (C18.452.394.750.124) OR (C19.246.267) OR (C20.111.327) OR (Diabetes Mellitus Instável) OR (Diabetes Mellitus Insulino-Dependente) OR (Diabetes Mellitus Dependente de Insulina) OR (Diabetes Mellitus de InícionJuventude) OR (Diabetes Mellitus com Tendência à Cetose) OR (Diabetes Mellitus de InícioSúbito))) AND NOT (mh:"Diabetes Insípido" OR tw:(diabet\$ insipid\$)) AND (("Insulina" OR "Insulina NPH" OR D06.472.699.587.200.500.625 OR D12.644.548.586.200.500.625 OR D06.472.699.587.200.300.200) OR (tw: glargin\$ OR insulin\$ OR isofan\$ OR nph OR isophane) OR (ti: glargin\$ OR insulin\$ OR isofan\$ OR nph OR isophane) OR (ab: glargin\$ OR insulin\$ OR isofan\$ OR nph OR isophane)) AND ((mh:Cohort Studies) OR tw: Seguimento\$ OR tw:coort\$ OR (tw:Análise de Coortes) OR tw:incidenc\$ OR (tw:Observational study OR EstudioObservacional OR Estudioobservacional OR V03.200.650)) AND NOT ((tw: cat\$ OR dog\$ OR anima\$ OR mice OR rat OR rabbits) OR ab:Prevalence OR ti:Guideline\$ OR (ab:Cross-Sectional Study) OR (tw:case report))	381
Medline (via PubMed)	((((((((((((((((((Diabetic Ketoacidosis[MeSH Terms]) OR Diabetes Mellitus, Type 1[MeSH Terms]) OR Diabetes Mellitus, Insulin*Dependent[Text Word]) OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Juvenile-Onset Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Type 1 Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Sudden-Onset Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Diabetes Mellitus, Type I[Text Word]) OR IDDM[Text Word]) OR Insulin*Dependent Diabetes Mellitus 1[Text Word]) OR Juvenile*Onset Diabetes[Text Word]) OR Brittle Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Ketosis-Prone Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Diabetes, Autoimmune[All Fields] OR Autoimmune Diabetes[Text Word]) NOT diabetes insipidus[MeSH Terms]))) AND ((((((Insulin, Isophane[MeSH Terms]) OR Isophane Insulin[Text Word]) OR NPH Insulin[Text Word]) OR NPH[Text Word]) OR Protamine Hagedorn Insulin[Text Word]) OR Neutral Protamine Hagedorn Insulin[Text Word]))) AND ((((((glargine[Supplementary Concept]) OR glargine[Text Word]) OR lantus[Text Word]) OR insulin glargine[Text Word]) OR HOE*901[Text Word]) OR "Insulin, Long-Acting"[Mesh]))) AND (((("Cohort Studies"[Mesh]) OR (((cohort\$[Text Word]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR epidemiologic methods))))	231

Table 1 continued

Databases	Search strategies	Studies
Cochrane	#1MeSH descriptor: [Diabetic Ketoacidosis] explode all trees #2MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees#3 Diabetes Mellitus, Insulin\$Dependent (Word variations have been searched) #4Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (Word variations have been searched)#5 Juvenile-Onset Diabetes Mellitus (Word variations have been searched)#6 Type 1 Diabetes Mellitus (Word variations have been searched)#7 Sudden-Onset Diabetes Mellitus (Word variations have been searched)#8 Diabetes Mellitus, Type I (Word variations have been searched)#9 Insulin\$Dependent Diabetes Mellitus 1 (Word variations have been searched)#10 Brittle Diabetes Mellitus (Word variations have been searched)#11 Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (Word variations have been searched)#12 Diabetes, Autoimmune (Word variations have been searched) #13Autoimmune Diabetes (Word variations have been searched)#14 insulin\$* depend\$ (Word variations have been searched)#15Type 1 diabetes (Word variations have been searched)#16 {or #1-#15} #17 MeSH descriptor: [Insulin, Long-Acting] explode all trees#18glargine (Word variations have been searched)#19 lantus (Word variations have been searched)#20 insulin glargine (Word variations have been searched)#21HOE\$901 (Word variations have been searched) #22{or #17-#21} #23 MeSH descriptor: [Insulin, Isophane] explode all trees#24 Isophane Insulin (Word variations have been searched)#25 NPH (Word variations have been searched)#26 Protamine Hagedorn Insulin (Word variations have been searched)#27 Neutral rotamineHagedorn Insulin (Word variations have been searched)#28 {or #23-#27} #34 #28 or #33 #35 #22 and #34 #36#16 and #35 #37 MeSH descriptor: [Cohort Studies] explode all trees #38cohort\$ (Word variations have been searched)#39 epidemiologic methods #40controlled clinical trial:pt (Word variations have been searched)#41 {or #37-#40} #42#36 and #41	184

and/or pharmacokinetics studies, studies that included patients with T2DM, studies that evaluated concomitant oral therapies with insulin therapy for patients with T1DM, studies that evaluated less than or equal to 30 participants as deemed as too small for meaningful comparisons, or studies that had a follow-up time of less than 4 weeks were excluded.

Data Collection and Assessment of Methodological Quality

The studies found in the electronic databases were brought together in a single database for deleting duplicates. The selection was carried

out in three stages by two independent reviewers and included the analysis of titles, abstracts, and full texts. Disagreements were resolved by a third reviewer. Data including methodological quality, information of participants, duration of treatment, efficacy, and safety data were extracted and collected in duplicate in an Excel form developed for this purpose and previously tested.

For the assessment of methodological quality, the authors used the Newcastle-Ottawa scale for observational studies [15]. On this scale, each study was measured in three dimensions: selection of study groups, comparability of groups, and determination of the results of interest. The

total score is nine, with studies considered of high methodological quality if above six. In addition, funding sources were identified to verify potential sources of bias. The possibility of publication bias was assessed by analysis of the funnel plot [16]. It was felt there was conflict of interest in the study when somewhere in the text there was commentary on conflict of interest, it referred to sources of industry funding, or when there was some link of the study authors with the pharmaceutical industry.

Summary of the Findings and Statistical Analysis

Assessed outcomes included the concentration of HbA1c, or capillary blood glucose plasma fasting and episodes of severe hypoglycemia. Secondary outcomes included the impact on body mass index (BMI), weight gain, and the occurrence of adverse reactions.

Data from the studies were combined using random effects model the Review Manager (RevMan) software version 5.3. The authors chose RevMan as this is a typical software program used for preparing and maintaining Cochrane Reviews. It was developed through a continuous process of consultation with its users and Cochrane methodologists, to support standards and guidelines for Cochrane Reviews, and provide analytic methods, access to 'online' help, and validation mechanisms. RevMan is free to use for authors preparing a Cochrane Review or for purely academic use. The results are presented as mean difference (MD) for continuous variables with a 95% confidence interval (CI). Analysis with an $I^2 > 40\%$ and a P value of Chi square test < 0.10 were considered significant heterogeneity. Sensitivity analyses were conducted to investigate the causes of any heterogeneity,

excluding a study each time and recorded the changes in I^2 and P values.

RESULTS

Study Inclusion

Seven-hundred and ninety-six publications were found in the electronic database. After excluding duplicates, 626 articles were selected for title assessment, 40 for abstract assessment, and 18 to be read in their entirety. After assessing the entire papers, 7 studies were included and another 4 were added from the manual check; therefore, a total of 11 studies were included in the meta-analysis (Fig. 1).

Study Characteristics

From the 11 included observational studies, 1 comprised a database record and 10 were cohort studies, with 8 being retrospective design studies and 3 prospective studies. The follow-up time varied from 6 to 54 months. Only one study did not have any conflict of interest, while five stated conflicts of interest. Three studies did not report any financial sources, and the remaining four were supported by pharmaceutical companies (Table 2). To evaluate the clinical effectiveness and safety of insulin glargine compared with rDNA insulin, 11,426 participants were evaluated from the 11 included studies.

Concerning the patients' characteristics, the average age varied between 11 and 57 years. Four studies assessed adult patients [12, 13, 17, 18], five pediatric patients [19–23], and two studies assessed both adults and children [24, 25]. The total sample included an average of 55% males. The average time duration of the disease varied between 2 and 19 years. The

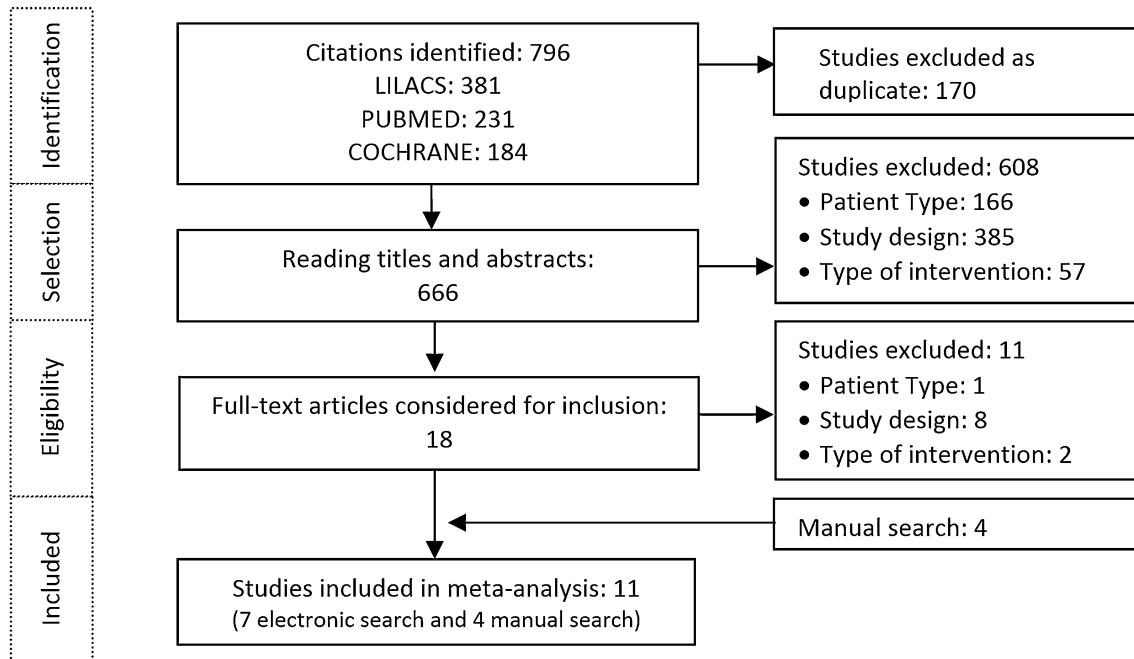


Fig. 1 The process of study selection

sample size varied between 43 and 10,469 participants (Table 2).

Methodological Quality

The methodological quality assessment of the studies using the Newcastle-Ottawa scale indicated that none of the studies obtained the maximum score corresponding to nine stars, while four studies scored eight, four scored seven, and three had a score of six (Table 2). Overall, the studies were of moderate quality. There was no asymmetry in the funnel chart for the HbA1c outcome, suggesting an absence of publication bias (Fig. 2).

Date Synthesis

To evaluate the effectiveness and safety of the outcomes of the HbA1c values, the insulin total dosage, severe hypoglycemia, patient weight

gain, and BMI were evaluated. Concerning the adverse effects night hypoglycemia events and fasting capillary glycemia, only the results presented in each study were described since the data discussed in the studies could not be combined in the meta-analysis.

Primary Outcomes

The outcome of HbA1c was assessed in two subgroups: with pediatric patients [19–24] and with adult patients [12, 13, 17, 18, 24]. The meta-analysis of the pediatric subgroup of patients did not show significant differences between the groups (MD = -0.38 ; 95% CI $-0.79, 0.04$; $P = 0.07$; $I^2 = 86\%$), and the adult patients subgroup favored insulin glargine (MD = -0.26 ; 95% CI $-0.48, -0.04$; $P = 0.02$; $I^2 = 53\%$). In the total combination of subgroups, the estimate of the effect favored insulin glargine and the heterogeneity was high and significant (MD = -0.33 ; 95% CI $-0.54, -0.12$; $P = 0.002$; $I^2 = 81\%$; Table 3; Fig. 3). In

Table 2 General characteristics of the included studies by date of publication

Study	Type of study	Participants ^a	Place of study	Study scope	Conflict of interest	Funding sources	Follow-up (months)	Duration classification	Total score in the Newcastle-Ottawa scale
Hathout et al. [21]	Retrospective cohort	60 (60/60)	USA	SC	NR	NR	9	Long	7
Garg et al. [17]	Retrospective cohort	196 (98/98)	USA	SC	Yes	The Children's Diabetes Foundation in Denver	13	Long	7
Dixon et al. [20]	Prospective cohort	128 (64/64)	USA	SC	NR	The Children's Diabetes Foundation in Denver	6	Intermediary	8
Colino et al. [19]	Prospective cohort	80 (80/80)	NR	SC	NR	INERGEN C03/05	6	Intermediary	8
Yamamoto-Honda et al. [18]	Retrospective cohort	83 (83/83)	Japan	SC	NR	NR	12	Long	8
Herwig et al. [24]	Prospective registry	142(74/68)	Germany	SC	Yes	Sanofi Aventis	19	Long	6
Schreiber et al. [12]	Retrospective cohort	65 (65/65)	Germany	SC	Yes	Sanofi Aventis	30	Long	6
Päivärinta et al. [22]	Retrospective cohort	62 (62/62)	Finland	SC	NR	NR	12	Long	7
Johansen et al. [13]	Retrospective cohort	43 (43/43)	Norway	SC	Yes	Novo Nordisk	18	Long	7
Salemyr et al. [23]	Retrospective cohort	98 (49/49)	Sweden	SC	No ^b	Samaritan Foundation	12	Long	8

Table 2 continued

Study	Type of study	Participants ^a	Place of study	Study scope	Conflict of interest	Funding sources	Follow-up (months)	Duration classification	Total score in the Newcastle-Ottawa scale
Haukka et al. [25]	Retrospective cohort	10,469 (3359/7110)	Finland	MC	Yes	Novo Nordisk	54	Long	6

MC multi center, NR not reported, SC single center

^a The value in brackets indicates (n_i/n_c) where, n_i = the number of participants in the intervention group (glargine), and n_c = the number of participants in the control group (neutral protamine Hagedorn)

^b The authors declared no conflicts of interest

the sensitivity analysis, exclusion of three studies [17, 20, 24] reduced the heterogeneity, but did not change the outcome.

Only two studies [19, 21] evaluated the fasting capillary glycemia, and their results did not reveal significant differences between the groups (Table 3).

For the meta-analysis of severe hypoglycemic episode occurrence, four studies [17, 19, 24, 25] were included. Data revealed an estimated difference in the means of -0.58 (95% CI $-0.99, -0.16$; $P < 0.007$; $I^2 = 95\%$), favoring analog glargine. In the sensitivity analysis, the exclusion of Colino et al. [19] decreased the heterogeneity, without changing the direction of the outcome (Table 3; Fig. 4).

Analysis of the Subgroup: Follow-up Time of the Study

The impact on HbA1c levels was assessed according to the follow-up time of the studies. Studies considered intermediate [19, 20] revealed an insignificant difference in the mean values between the insulin formulations (MD = -0.05 ; 95% CI $-0.92, 0.82$; $P = 0.91$; $I^2 = 95\%$). In studies of a longer duration [12, 13, 17, 18, 21–24], the difference in the means was estimated at -0.37 (CI $-0.61, -0.13$; $P = 0.003$; $I^2 = 70\%$), thereby favoring insulin glargine. The consolidation of the above-mentioned groups revealed an estimated difference in the means of -0.29 , favoring insulin glargine (95% CI $-0.51, -0.08$; $P = 0.008$; $I^2 = 80\%$) with a high heterogeneity pattern (Table 3; Fig. 5). In the sensitivity analyses, the individual exclusion of the studies affected neither the direction of the outcomes nor the significance of the heterogeneity.

Subgroup Analysis: Conflict of Interest

The impact on HbA1c levels was evaluated in the subgroups to determine the presence of

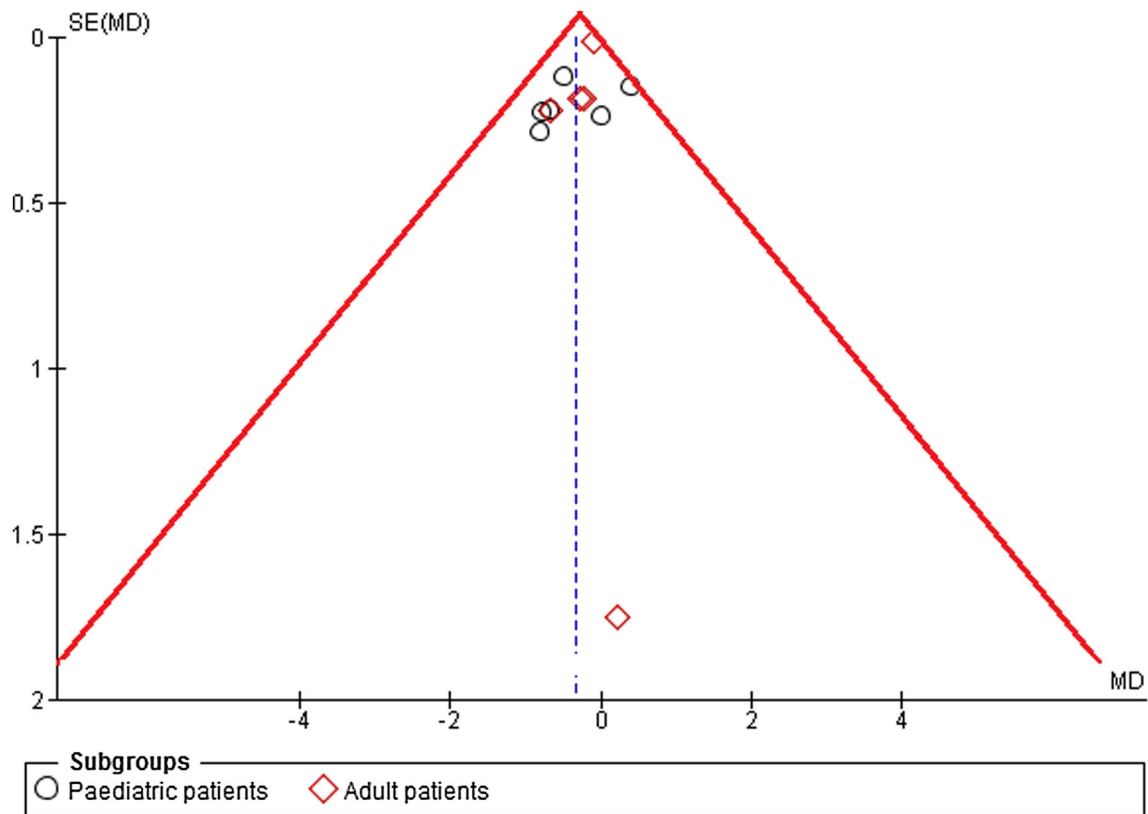


Fig. 2 Funnel plot of MD in HbA_{1c}. MD mean difference, SE standard error

conflicts of interest on the findings. The subgroup without any conflict of interest [18–23] revealed an insignificant difference in means (MD = -0.31 ; 95% CI $-0.70, 0.07$; $P = 0.11$; $I^2 = 85\%$). In the subgroup with conflicts of interest [12, 13, 17, 24], the difference in the means was estimated at -0.30 (95% CI $-0.59, -0.01$; $P = 0.05$; $I^2 = 41\%$), favoring insulin glargine. The total result revealed an estimated difference in means of -0.31 , favoring insulin glargine (95% CI $-0.56, -0.05$; $P = 0.02$; $I^2 = 76\%$) with a high heterogeneity pattern (Table 3; Fig. 6). In the sensitivity analyses, the exclusion of the two studies [20, 24] affected the direction of the outcome (Table 3; Fig. 6).

Secondary Outcomes

The meta-analysis that evaluated the BMI (in kg/m²) [10, 11, 13, 15] revealed an insignificant difference in the means (MD = -0.15 ; 95% CI $-0.71, 0.40$; $P = 0.59$; $I^2 = 74\%$; Table 3). The sensitivity analyses excluding the study conducted by Dixon et al. [20] resulted in a statistical heterogeneity equal to zero, without changing the direction of the outcome.

Concerning the impact on body weight gain (in kg), the study results [12, 13, 17, 18, 22, 23] revealed that there was no significant difference between the different insulins (MD = -1.38 ; 95% CI $-4.86, 2.10$; $P = 0.44$; $I^2 = 91\%$). In the sensitivity analyses that excluded the study conducted by Garg et al. [17], a statistical heterogeneity equal to zero was observed,

Table 3 Outcomes evaluated in the meta-analysis

Outcomes	Studies, <i>n</i> [reference(s)]	Participants	Estimated effect (95% CI)	<i>P</i> value	<i>I</i> ² (%)
1.1 HbA1c, %	10 [12, 13, 17–24]	1422	−0.33 (−0.54, −0.12)	0.002	81
Pediatric patients	6 [19–24]	702	−0.38 (−0.79, 0.04)	0.07	86
Adult patients	5 [12, 13, 17, 18, 24]	720	−0.26 (−0.48, −0.04)	0.02	53
1.2 HbA1c, %	10 [12, 13, 17–24]	1280	−0.29 (−0.51, −0.08)	0.008	80
Intermediate duration studies	2 [9, 24]	288	−0.05 (−0.92, 0.82)	0.91	95
Long-duration studies	8 [12, 13, 17, 21–24]	992	−0.37 (−0.61, −0.13)	0.003	70
1.3 HbA1c, %	10 [12, 13, 17, 24]	1280	−0.31 (−0.56, −0.05)	0.02	76
With conflict of interest	4 [12, 13, 17, 24]	554	−0.30 (−0.59, −0.01)	0.05	41
7.5	6 [18–23]	726	−0.31 (−0.70, 0.07)	0.11	85
1.4 Severe hypoglycemic, episodes/person-year	4 [17, 19, 24, 25]	10,967	−0.58 (−0.99, −0.16)	0.007	95
1.5 BMI, kg/m ²	4 [13, 19–21]	494	−0.15 (−0.71, 0.40)	0.59	74
1.6 Weight, kg	6 [12, 13, 17, 18, 22, 23]	670	−1.38 (−4.86, 2.10)	0.44	91
1.7 Insulin total dosage, U/kg/day	10 [12, 13, 17–24]	1350	−0.03 (−0.09, 0.04)	0.37	84
Pediatric patients	6 [19–24]	702	−0.01 (−0.12, 0.09)	0.83	88
Adult patients	5 [12, 13, 17, 18, 24]	648	−0.06 (−0.14, 0.02)	0.16	72

without any change in the direction of the outcome (Table 3).

For the total dosage of the analog or insulin (in U/kg/day), the subgroups of pediatric [19–24] and adult patients [12, 13, 17, 18, 24] were evaluated. Data revealed that there was no significant difference in any of the groups (MD = −0.01; 95% CI −0.12, 0.09; *P* = 0.83; *I*² = 88%; and MD = −0.06; 95% CI −0.14, 0.02; *P* = 0.16; *I*² = 72%, respectively). The total result of the meta-analysis also did not show a significant difference (MD = −0.03; 95% CI −0.09, 0.04; *P* = 0.37; *I*² = 84%; Table 3). In the sensitivity analyses of the adult patient subgroup, exclusion of Yamamoto-Honda et al. [18] changed the heterogeneity and the direction of the outcome, favoring insulin glargine

(MD = −0.09; 95% CI −0.12, −0.06; *P* < 0.00001; *I*² = 0%).

Night-time hypoglycemic events were not evaluated in this meta-analysis, since the final studies did not present data that could be combined statistically. Only three studies described this outcome [18, 20, 22]. In the study by Dixon et al. [20], the night hypoglycemic events in the insulin glargine group decreased from 12 to 1 during the study period. However, in the studies by Päiväranta et al. [22] and Yamamoto-Honda et al. [18], the results revealed that there was no significant difference between the different insulins.

Asymptomatic hypoglycemic episodes were assessed in two studies [20, 21]. In the study by Dixon et al. [20], the asymptomatic hypoglycemic events did not present significant

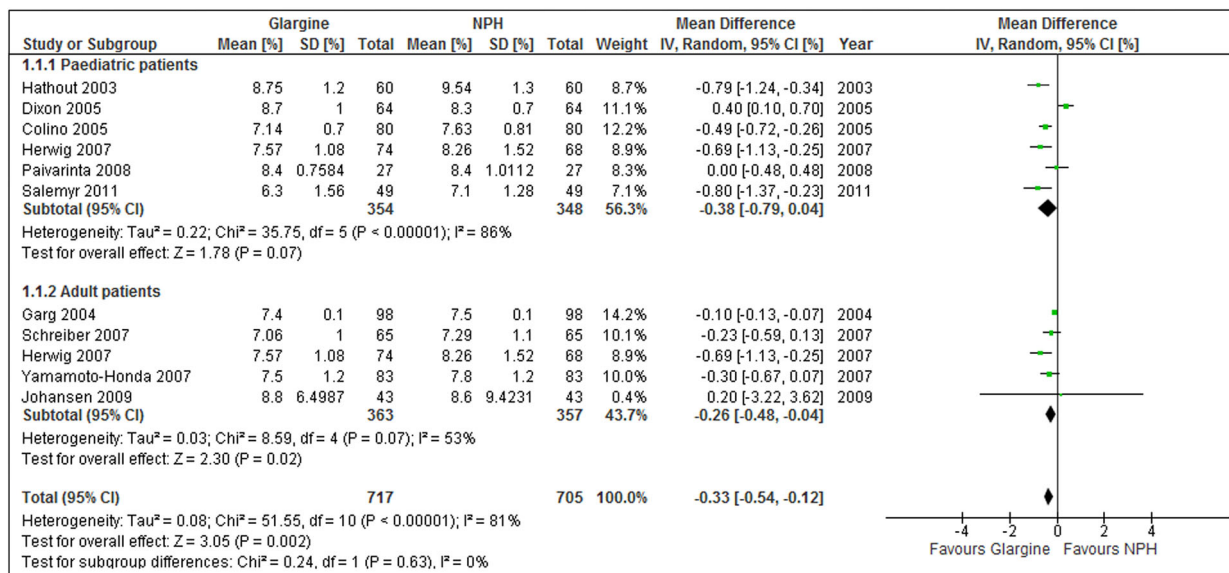


Fig. 3 Glycated hemoglobin meta-analysis: age subgroup. *CI* confidence interval, *df* degrees of freedom, *NPH* neutral protamine Hagedorn, *SD* standard deviation, *Method IV*

Method based on an iterative estimate and a closed form confidence interval

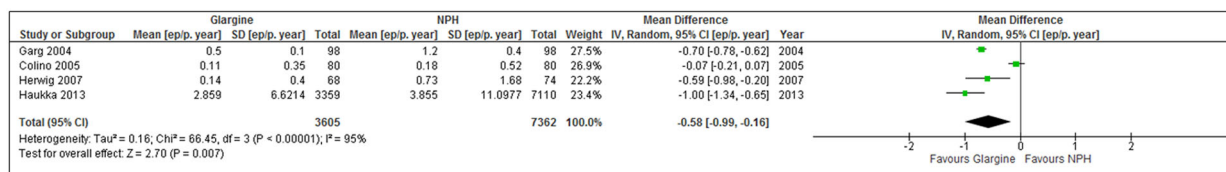


Fig. 4 Meta-analysis: episodes of severe hypoglycemia. *CI* confidence interval, *df* degrees of freedom, *NPH* neutral protamine Hagedorn, *SD* standard deviation, *Method IV*

Method based on an iterative estimate and a closed form confidence interval

differences between the insulin glargine and rDNA insulin groups (2.3 ± 1.3 and 2.3 ± 1.5 , respectively; $P > 0.05$). In the study by Hathout et al. [21], the average frequency of hypoglycemia decreased from 10.6% to 9.2% after 9 months' treatment with insulin glargine; however, it was not statistically significant for all the groups under study ($P = 0.3$). The decrease was more evident in very small children with pre- and post-glargine hypoglycemic events of 20% and 15%, respectively.

Adverse reactions were assessed in four studies [13, 18, 19, 24]. In the studies by Colino et al. [19] and Herwig et al. [24], there

was no significant difference between the insulin groups. Several patients reported that they felt more pain during the insulin glargine injection, but this did not result in the discontinuation of the treatment [19]. In the study by Johansen et al. [13], a patient developed edema and pain in the articulations immediately after the beginning treatment with analog glargine, but this did not result in the suspension of the treatment. The results by Yamamoto-Honda et al. [18] revealed that insulin glargine was well tolerated by all the patients, except for five episodes of failure in the injection system.

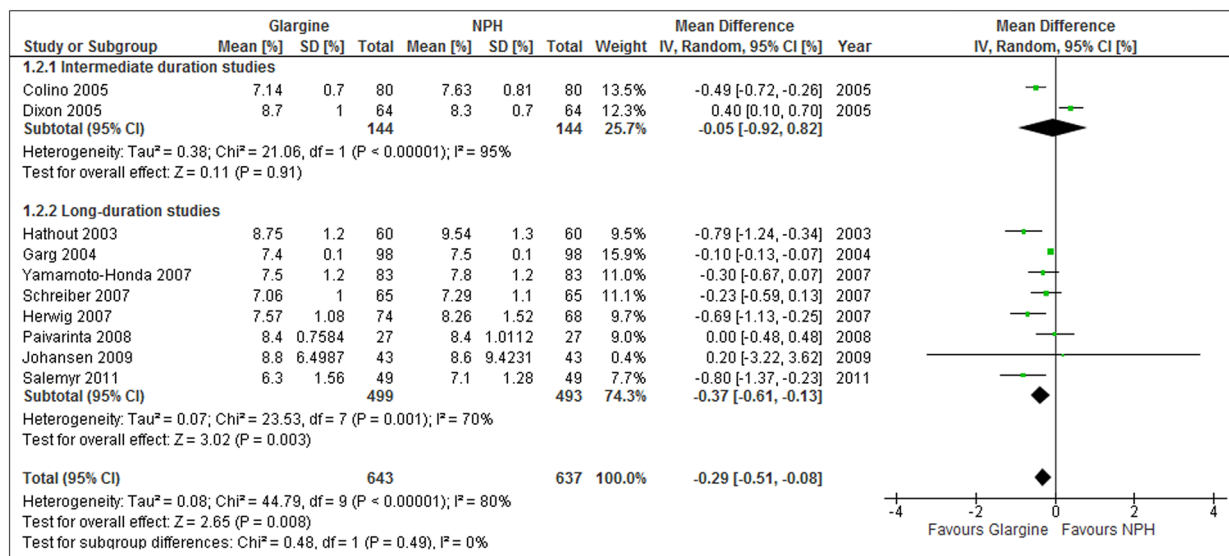


Fig. 5 Glycated hemoglobin meta-analysis: duration of the study subgroup. *CI* confidence interval, *df* degrees of freedom, *NPH* neutral protamine Hagedorn, *SD* standard

deviation, *Method IV* Method based on an iterative estimate and a closed form confidence interval

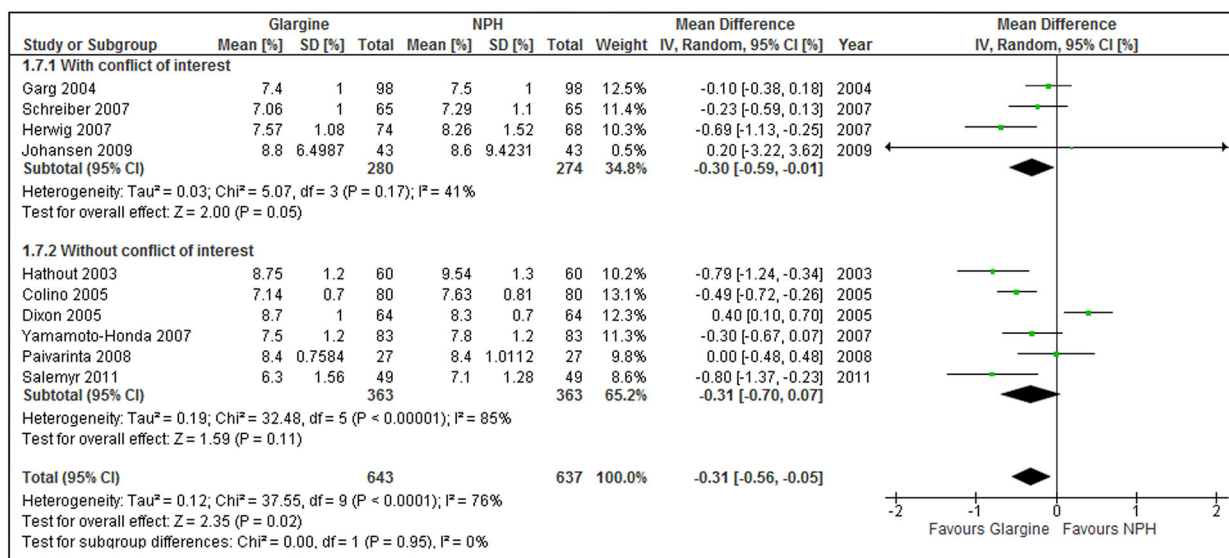


Fig. 6 Glycated hemoglobin meta-analysis: conflict of interest subgroup. *CI* confidence interval, *df* degrees of freedom, *NPH* neutral protamine Hagedorn, *SD* standard

deviation, *Method IV* Method based on an iterative estimate and a closed form confidence interval

DISCUSSION

The introduction of analogs as therapeutic options to treat T1DM presented hope to millions of patients to obtain greater glycemic

control and prevent both microvascular and macrovascular complications associated with hyperglycemia as well as potential injury caused by hypoglycemic episodes. In this systematic review with meta-analysis, the

authors aimed to assess evidence of the improved effectiveness and safety of analog glargine compared to rDNA insulin for the treatment of patients with T1DM obtained through observational studies, that is, the real world [26], thus building on their previous systematic review of RCTs [3]. It is important to emphasize that, despite the fact that they provide robust evidence regarding the efficacy of interventions, RCTs can have low external validity, that is, extrapolation of the results to the community at large including patients with greater co-morbidities can be limited [27, 28].

The HbA1c evaluation was performed on 1422 participants, comparing insulin glargine with rDNA insulin, and the result of the meta-analysis favored insulin glargine; however, this was without HbA1c control. Furthermore, for the pediatric subgroup of patients, the results of the difference in means did not show any significance. It should be emphasized that the discrete value of this result, which involved not achieving ideal control of HbA1c by the patients, established by the Brazilian Diabetes Society guidelines, was lower than 7.5% [29].

In the study by Warren et al. [30], a systematic review of the efficacy of analog glargine showed it to be more effective than rDNA insulin in decreasing fasting blood glucose, but not for reducing the HbA1c level. Another outcome assessed in the study involving 10,967 participants was the reduction of severe hypoglycemic episodes, with the findings favoring rDNA insulin [30]. The study by Siebenhofer et al. [31] showed similar results.

The follow-up period in the reported studies were divided into short duration (up to 3 months), intermediate (more than 3 months and up to 6 months), and long (more than 6 months) duration. Short-duration studies

were not included since this parameter reflects the average glycemic control obtained in the period from three to 4 months, based on the red blood cell life cycle [32]. Very short studies of one-month duration, for example, detected only 50% of the estimated variation in the glycemic control [33], a fact that could introduce bias in the results. The intermediate duration studies [19, 20] did not demonstrate significant statistical differences. Most studies included in this systematic review were of long duration [12, 13, 17, 18, 21–24] and showed significant results favoring insulin glargine.

In this systematic review, it was observed that insulin glargine showed better effectiveness results compared with rDNA insulin. Vardi et al. [34] showed similar results in their systematic review, but the analysis suggested only a modest clinical benefit using long-acting analogs instead of intermediate acting insulin preparations for patients with T1DM. Its effect was more prominent for the control of night hypoglycemia [34].

Only one study reported the reason why insulin glargine treatment was discontinued [22], which was observed in 9% of the patients who discontinued treatment before completing 1 year of follow-up. The reasons for interrupting therapy were night hypoglycemia ($n = 2$), failure to reach good glycemic control ($n = 3$), patients considered the multiple injection therapy too laborious ($n = 2$), and pain associated with the application ($n = 1$). After interruption, two of the patients continued their treatment with an insulin pump and five with rDNA insulin.

The authors believe it is worth highlighting the conflict of interest associated with research, especially in regards to its ethical and bioethical aspects. According to Thompson [35], conflict of interest is a group of conditions in which professional judgment could be improperly

influenced by interests such as financial gain. Conflicts of interest include, for instance, omission of sponsorship or financial involvement when publishing a scientific paper or presenting results at congresses, avoiding disclosing negative results or delaying this disclosure with the aim of protecting a potential market [36]. Publications confirm that financial relations between the industry, scientific researchers, and academic institutions can be persuasive affecting studies and utilization patterns [37, 38] and may influence important aspects of biomedical research [39]. In this systematic review when assessing the results of HbA1c, the subgroup of studies in which there was no conflict of interest did not demonstrate significant statistical difference between the findings from either insulin glargine or rDNA insulin. On the other hand, in the subgroup that reported conflicts of interest, the findings were favorable for insulin glargine (Fig. 6).

The studies selected in this systematic review and meta-analysis may have been influenced by publication bias, which is the tendency of the results published being systematically different from reality. For example, examination of clinical trials with a registered protocol in the registry database ClinicalTrials.gov revealed that <70% of the studies are eventually published [40], which may be due to a variety of reasons [41]. For instance, in a review of published studies comparing different atypical antipsychotics, in 90% of the studies supported by pharmaceutical companies the reported overall outcome was in favor of the sponsor's drug [42]. However, in this systematic review, the analysis of the funnel chart did not show asymmetry, suggesting the absence of publication bias. Having said this, there were differences in results between the reviewed studies with and without conflicts of interest

(Fig. 6). In addition, the majority of studies that showed little precision were generally performed with small samples and distributed symmetrically in the largest part of the funnel. Only the study by Johansen et al. [13] showed greater precision and was situated in the narrowest part of the funnel.

This systematic review included only cohort and patient record studies, which is one of the limitations of systematic reviews of observational studies, that is, referring to selection bias inherent to this type of study design and to non-controlled confounding factors. Some studies did not present complete and accurate information to be included in the quantitative analysis, thereby affecting the explanation of the high heterogeneity found in some comparisons. Differences in the number of participants between the groups were also observed as well as during the follow-up period. Despite this fact, observational studies have the advantage of potentially large patient groups and represent real-world conditions since they are performed in non-controlled conditions without the strict confines of RCTs [27].

Another limitation in the interpretation of the results was the statistical heterogeneity among the studies found in the meta-analysis. The small number of studies included in the comparisons, in addition to the lack of complete and accurate information in these studies, hindered the explanation of the sources of heterogeneity. In the sensitivity analysis, the inclusion and exclusion of studies in each comparison did not change the direction of a majority of the outcomes, with alterations in heterogeneity. It should be highlighted that the studies that significantly changed heterogeneity [17–20, 24, 36] were all sponsored by the pharmaceutical industry, with the exception of Yamamoto-Honda et al. [18].

The absence of other published systematic reviews on the effectiveness and safety of the different insulins in 'real-world' conditions hinders any comparison with the results from this review. Typically, systematic reviews evaluate efficacy studies, that is, patients enrolled into RCTs, as seen by ours and other published reviews [3, 8, 31, 34, 43], rather than including real-world studies. Overall, any recommendation of the insulin analogs as first-line therapy should still be considered with caution, considering the small difference between the outcomes in the meta-analyses that have been performed including this study, potential conflict of interests, and the appreciable differences in treatment costs in comparison with therapeutic alternatives that are available.

CONCLUSIONS

Taking into account the high heterogeneity of the published studies, the discrete value shown by assessing the effectiveness and safety outcomes, the potential conflict of interest of the included studies, and treatment costs in contrast to the therapeutic alternatives available, there is evidence of improved effectiveness with the analogs. However, these results need to be treated with caution as there were differences in findings between studies where conflicts of interest were reported and those without conflict of interest. The role of the analogs in T1DM treatment should be better determined through more studies with good methodologies to assess their effectiveness and safety profile over a long duration as well as well-conducted economic evaluations focusing on available therapies. This is particularly important where there are considerable acquisition cost differences between available

insulin formulations. In view of these controversies, the authors are currently performing their own analysis of the effectiveness of insulin glargine in real life amongst a Brazilian population. They hope to report on this shortly.

ACKNOWLEDGMENTS

The research was supported by the Research Group in Pharmacoepidemiology UFMG. This systematic review is an integral part of the research project 'Comparative Clinical Effectiveness and cost-effectiveness of Glargine insulin analog for the treatment of patients suffering from Diabetes Mellitus' with financial support from the National Scientific and Technological Development Council (CNPq). The write-up was in part supported by a Newton Advanced Fellowship awarded to Professor Augusto Afonso Guerra Junior by the Academy of Medical Sciences, through the UK Government's Newton Fund programme. All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this manuscript, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given final approval for the version to be published.

Disclosures. Lays P. Marra, Vania E. Araújo, Thales B. C. Silva, Leonardo M. Diniz, Augusto A. Guerra Junior, Francisco A. Acurcio, Brian Godman, and Juliana Álvares declare they have no conflicts of interest.

Compliance with Ethics Guidelines. This article is based on previously conducted studies and does not involve any new studies of human or animal subjects performed by any of the authors.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

REFERENCES

- Pasqualotto KR, Alberton D, Frigeri HR. Diabetes mellitus and complications. *J Biotechnol Biodivers*. 2012;3(4):134–45.
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000;49:2142–8.
- Caires de Souza AL, de Assis Acurcio F, Guerra Júnior AA, Rezende Macedodo Nascimento RC, Godman B, Diniz LM. Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(1):19–32.
- Micromedex® Healthcare Series. Drugdex® Evaluations. Available from: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Accessed Nov 10, 2010.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Position statement. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl. 1):S4–41.
- Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care*. 2000;23(5):644–9.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25(2):275–8.
- Sanches ACC, Correr CJ, Venson R, et al. Insulin analogues versus human insulin in type 1 diabetes: direct and indirect meta-analyses of efficacy and safety. *Braz J Pharm Sci*. 2013;49(3):501–9.
- 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). Available from: http://www.iqwig.de/download/A05-01_Executive-Summary_Long-acting_insulin_analogues_in_diabetes_mellitus_type_1.pdf. Accessed May 2015.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care—IQWiG Long acting insulins for the treatment of diabetes mellitus type 1—Documentation. 2008. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-01_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_V_1_0.pdf. Accessed May 2015.
- Szypowska A, Golicki D, Groele L, Pańkowska E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121:237–46.
- Schreiber SA, Russmann A. Long-term efficacy of insulin glargine therapy with an educational programme in type 1 diabetes patients in clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(12):3131–6.
- Johansen OE, Vanberg PJ, Kilhovd BK, Jørgensen AP. Changing basal insulin from NPH to detemir or glargine in patients with type 1 diabetes and a history of severe hypoglycemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):121–8.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008–12.
- Hartling L, Hamm M, Milne A, et al. Validity and inter rater reliability testing of quality assessment instruments [internet]. Appendix E, decision rules for application of the Newcastle-Ottawa Scale. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92291/>. 2012.
- Higgins JPT, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2008.
- Garg SK, Paul JM, Karsten JI, Menditto L, Gottlieb PA. Reduced severe hypoglycemia with insulin glargine in intensively treated adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(5):589–95.
- Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Yoshida Y, et al. Use of insulin glargine in Japanese patients with type 1 diabetes. *Intern Med*. 2007;46(13):937–43.

-
19. Colino E, López-Capapé M, Golmayo L, Alvarez MA, Alonso M, Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus¹) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70(1):1–7.
 20. Dixon B, Chase HP, Burdick J, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2005;6(3):150–4.
 21. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine (Lantus[®]) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5(5):801–6.
 22. Päivärinta M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2008;9:83–90.
 23. Salemyr J, Bangand P, Örtqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(5):501–5.
 24. Herwig J, Schöll-Schilling G, Böhles H. Glycaemic control and hypoglycaemia in children, adolescents and young adults with unstable type 1 diabetes mellitus treated with insulin glargine or intermediate-acting insulin. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(4):517–25.
 25. Haukka J, Hoti F, Erästö P, Saukkonen T, Mäkimmattila S, Korhonen P. Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(12):1326–35.
 26. Marley J. Efficacy, effectiveness, efficiency. *Aust Prescr.* 2000;23:114–5.
 27. Pereira C, Veiga N. Educação Para a Saúde Baseada em Evidências. 2014.
 28. Malmström RE, Godman BB, Diogene E, et al. Dabigatran - a case history demonstrating the need for comprehensive approaches to optimize the use of new drugs. *Front Pharmacol.* 2013;14(4):39.
 29. Oliveira JEPD, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015, pp. 1–360.
 30. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess.* 2004;8(45):iii, 1–57.
 31. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD003287.
 32. Netto AP, Andriolo A, Filho FF, et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *J Bras Patol Med Lab.* 2009;45(1):31–48.
 33. Sacks DB. Hemoglobin variants and hemoglobin A1c analysis: problem solved? *Clin Chem.* 2003;49:1245–7.
 34. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(3):CD006297.
 35. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med.* 1993;329:573–6.
 36. Ggoldim JR. Conflito de interesses na área da saúde. 2007.
 37. Davis C, Abraham J. Is there a cure for corporate crime in the drug industry? *BMJ.* 2013;346:f755.
 38. Civaner M. Sale strategies of pharmaceutical companies in a “pharmerging” country: the problems will not improve if the gaps remain. *Health Policy.* 2012;106:225–32.
 39. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA.* 2003;289(4):454–65.
 40. Ross JS, Tse T, Zarin DA, Xu H, Zhou L, Krumholz HM. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. *BMJ.* 2012;344(d7292):1–10.
 41. Pereira MG, Galvão TF. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2014;23(4):775–8.
 42. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):185–94.
 43. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther.* 2003;25(6):1541–77.
-

**5 ARTIGO 2 – EFETIVIDADE CLÍNICA DO ANÁLOGO GLARGINA NO
DIABETES TIPO 1: COORTE HISTÓRICA¹**

¹Artigo submetido no periódico *Journal of Comparative Effectiveness Research*.

Manuscript Details

Manuscript number	JDC_2016_456
Title	The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with type 1 diabetes in Brazil; findings and implications
Article type	Research Paper

Abstract

Aims: Previous studies have challenged the cost-effectiveness of insulin glargine in Brazil versus NPH insulin. However, still a controversy. Consequently a need to address this. Methods: Retrospective cohort study of patients with type 1 diabetes receiving insulin glargine between January 2011 to January 2015 compared to previous use of NPH insulin in Brazil. Results: 580 patients were enrolled. HbA1c values varied from $8.80 \pm 1.98\%$ in NPH insulin users to $8.54 \pm 1.88\%$ after insulin glargine for six months, which is not clinically significant. Frequency of glycemic control varied from 22.6% with NPH insulin to 26.2% with insulin glargine. Average daily dose of basal insulin ranged from 35.23 ± 15 IU with NPH insulin to 34.38 ± 15 IU after six months insulin glargine. Post hoc analysis showed a statistically significant difference in the mean dose of insulin glargine between individuals from 6 to 12 years, when compared with other age groups. No statistically significant difference was observed between the controlled and still uncontrolled groups for all analyzed factors including type and frequency of insulin use and carbohydrate counting. Conclusions: Overall, limited differences between NPH insulins and insulin analogues which does not support an appreciable cost difference between them in Brazil.

Keywords	Comparative effectiveness research; Insulin glargine; longitudinal studies; NPH insulin; Type 1 diabetes
Corresponding Author	Brian Godman
Corresponding Author's Institution	Division of Clinical Pharmacology
Order of Authors	Lays Marra, Vania Araújo, Gerusa Oliveira, Leonardo Diniz, Augusto Guerra Júnior, Francisco Acurcio, Brian Godman, Juliana Álvares
Suggested reviewers	Godfrey Rwegerera, Elisabetta Poluzzi, Kathleen Bennett

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

Submission letter Insulin Glargine.doc [Cover Letter]

Title page.docx [Cover Letter]

Author signature form Brian Godman.pdf [Author Agreement]

Author signatures complete.pdf [Author Agreement]

Submission anonymous update.doc [Manuscript File]

Figures.docx [Figure]

Tables.docx [Table]

Highlights.docx [Highlights]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Original Research

Title Page

The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with type 1 diabetes in Brazil; findings and implications

Lays P. Marra¹, Vânia E. Araújo¹, Geresa C. C. Oliveira¹, Leonardo M. Diniz², Augusto A. Guerra Júnior¹, Francisco A. Acurcio¹, *Brian Godman^{3,4}, Juliana Álvares¹.

¹Department of Social Pharmacy, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. Email: laysmarra@yahoo.com.br; vaniaearaujo@gmail.com; gerusacoliveira@yahoo.com.br; augustoguerramg@gmail.com; acurcio@ufmg.br; jualvares@gmail.com

²School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. Email: lmdiniz.med@gmail.com

³Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK. Email: Brian.godman@strath.ac.uk

⁴Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden. Email: Brian.Godman@ki.se

*Correspondence author: Brian Godman, Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow G4 0RE, United Kingdom. Email: Brian.godman@strath.ac.uk. Telephone: 0141 548 3825. Fax: 0141 552 2562 and Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86, Stockholm, Sweden. Email: Brian.Godman@ki.se. Telephone: 00468 585 81068; Fax: 00468 585 81070

(Short title: clinical effectiveness insulin glargine)

Abstract

Aims: Previous studies have challenged the cost-effectiveness of insulin glargine in Brazil versus NPH insulin. However, still a controversy. Consequently a need to address this. **Methods:** Retrospective cohort study of patients with type 1 diabetes receiving insulin glargine between January 2011 to January 2015 compared to previous use of NPH insulin in Brazil. **Results:** 580 patients were enrolled. HbA_{1c} values varied from $8.80 \pm 1.98\%$ in NPH insulin users to $8.54 \pm 1.88\%$ after insulin glargine for six months, which is not clinically significant. Frequency of glycemic control varied from 22.6% with NPH insulin to 26.2% with insulin glargine. Average daily dose of basal insulin ranged from 35.23 ± 15 IU with NPH insulin to 34.38 ± 15 IU after six months insulin glargine. Post hoc analysis showed a statistically significant difference in the mean dose of insulin glargine between individuals from 6 to 12 years, when compared with other age groups. No statistically significant difference was observed between the controlled and still uncontrolled groups for all analyzed factors including type and frequency of insulin use and carbohydrate counting. **Conclusions:** Overall, limited differences between NPH insulins and insulin analogues which does not support an appreciable cost difference between them in Brazil.

Keywords: Comparative effectiveness research; Insulin glargine; longitudinal studies; NPH insulin; Type 1 diabetes.

1. Introduction

Type 1 diabetes is a chronic disease resulting from the inability of the pancreas to produce insulin (1). Given the natural history of type 1 diabetes, the use of insulin immediately after diagnosis is required (2). The most widely used insulins are called NPH insulins and fast-acting insulin (soluble insulin). However, in order to make the profile of injected insulins closer to physiological insulins, insulin analogues were created (insulin glargine and insulin detemir) which have a prolonged action.

There are concerns though with the cost-effectiveness of long acting insulins versus NPH insulins especially where there are appreciable cost differences as seen in Brazil (3,4). Published studies including systematic reviews and reviews by health authorities have demonstrated no superiority of insulin glargine in terms of effectiveness and safety compared with NPH insulin (3–11). Other studies, however, have shown the opposite results. Raskin et al (2000) showed a greater efficacy of insulin glargine in reducing HbA_{1c} (12). Herwig et al. (2007), Schreiber et al. (2007) and Salemyr et al. (2011) also showed that people using insulin glargine achieved better response in terms of glycemic control and decreasing HbA_{1c} when compared with those using NPH insulin (13–15). The differences in the findings may reflect the study sponsors as seen in our recent meta analysis of cohort studies comparing the effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin (4).

Consequently in view of current controversies, we wished to undertake our own cohort study regarding the effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes to support decision making for greater efficiency of healthcare systems. This study aimed to evaluate the effectiveness of insulin glargine compared with NPH insulin for patients with type 1 diabetes in routine clinical care.

2. Materials and Methods

2.1 Sample

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. A historical cohort was conducted from January 2011 to January 2015, including users of the Specialized Pharmaceutical Care Component (SPCC) of the Brazilian National Healthcare system (SUS) in Minas Gerais,

developed from the construction of a database of individuals with type 1 diabetes treatment, registered according to the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (CPTG) for insulin glargine use in Brazil (16). Patients have to fulfil these criteria in order to have their insulin approved and reimbursed (17).

To analyze the clinical effectiveness, individuals were compared with themselves in an analysis of HbA_{1c} values before and after six months of using insulin glargine. In this way, each patient acted as their own control avoiding concerns with randomization in routine clinical care.

Individuals who met the eligibility criteria were included in the cohort. These included (1) patients who had been diagnosed with type 1 diabetes or latent autoimmune diabetes in adults (LADA); (2) whose cases met the inclusion criteria described in CPTG (ESM Table 1); (3) were taking NPH insulin and who have not used long-acting insulin analogues prior to the approved use of insulin glargine; (4) whose inclusion in the program was between January 2011 and January 2015; and (5) who had at least two renewal processes for insulin glargine evaluated by reviewers of *SUS* Collaborating Centre - Technology Assessment and Excellence in Health (CCATES)¹. Individuals who were excluded at the first request to administer of insulin glargine or insulin detemir as part of *SUS* or patients whose term renewal request had exceeded nine months from the last release date.

2.2 Study variables

Outcomes were assessed from the following variables: (i) demographic variables - ethnicity, sex and age; (ii) clinical variables – time with a diagnosis of type 1 diabetes, age at diagnosis and reporting of comorbidities of individuals at baseline; (iii) treatment characteristics - type of treatment, carbohydrate counting, prescribed doses of insulin, administration frequency of NPH insulin and insulin glargine, insulin type and prescribed doses of rapid-acting insulin and/or ultrafast and (iv) laboratory results of HbA_{1c}.

Laboratory results of HbA_{1c} were used for clinical effectiveness analysis, by comparison of the HbA_{1c} values of each person after six months of insulin glargine use, with the reference values recommended in the literature for their age. For individuals between 6 and 18 years, HbA_{1c} ≤7.5%; between 19 and 59 years, HbA_{1c} ≤7.0% and over 60 years, HbA_{1c} ≤8.0% (18) were considered controlled and the individuals who were outside this reference range values were considered uncontrolled.

This study did not assess glucose fasting values, since this measure has low validation to assess efficacy and effectiveness of the drug because of being susceptible to divergences with the actual glycemic control (19).

2.3 Statistical analysis

Categorical variables were analyzed using absolute and relative frequencies and continuous variables as mean, median and standard deviation. The difference between the mean doses of NPH insulin and insulin glargine were compared using the T test for paired samples. To identify factors associated with glycemic control of individuals after six months using insulin glargine, Chi-square test of

¹ The *SUS* Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health is part of the National Network for Technology Assessment in Health (REBRATS) and has institutional partnership with the Ministry of Health and the Health Department of *Minas Gerais*. Among many activities, CCATES makes the analysis of administrative and judicial requests for medications, medical procedures and devices and develops quick advice on issues relevant to health (29).

Pearson was conducted for categorical variables and analysis of variance, One Way ANOVA for continuous variables. In case of a statistically significant difference, Tukey's test was used for multiple comparisons. Variables were considered significant with $p < 0.05$ in the multiple model. Statistical analysis was performed using the software SPSS® version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

Individuals' demographic and clinical characteristics All administrative processes scanned by CCATES were evaluated. In all 1,461 individuals, received long acting insulins from January 2011 to January 2015. 854 patients were subsequently registered for the study, according to the eligibility criteria. After analyzing administrative procedures, 580 patients were finally included in the study sample (Figure 1).

Insert Figure 1

The sex distribution was similar, predominant ethnicity was white (33.8%) and most individuals were between 20 and 59 years old (63.1%). 79% of people did not report the presence of comorbidities associated with type 1 diabetes (ESM Table 2).

The average age of participants was 33 years (SD = 17.3), with the average age at diagnosis of type 1 diabetes being 17.5 years (SD = 13.2). At the end of the study, the average time of treatment of patients was 14.8 years (ESM Table 3).

3.1 Treatment characteristics

When patients were administering NPH insulin, 41% were using conventional treatment - in which they receive insulin injections twice a day, nutritional assessment and quarterly clinic visits. After six months using insulin glargine, this number decreased to 25.9%. Either when using NPH insulin or insulin glargine, most patients followed intensive treatment in which they received multiple administrations of insulin each day along with extensive educational and medical support.

Carbohydrate counting, reported initially among 21% of patients, increased to 24.8% by the end of the study period. When using of NPH insulin, 40% of patients used soluble insulin and 13.8% ultra-fast analogues. After six months using insulin glargine, the percentage of individuals using soluble insulin was 31% and ultrafast-acting insulin analogues 24.8% (ESM Table 4).

49% of patients when using of NPH insulin were injecting three times a day. When using insulin glargine, the frequency of administration once a day was 92.6% (ESM Table 4).

The average daily dose of basal insulin ranged from 35.23 ± 15 IU when using NPH insulin to 34.38 ± 15 IU after six months using insulin glargine ($p = 0.018$). The average daily dose of fast-acting and ultra-fast insulin ranged from 14.44 ± 11 IU when using NPH insulin and 14.69 ± 11 IU ($p = 0.130$) after six months using insulin glargine (Table 1).

Insert Table 1

The doses of insulin glargine in six months of use were evaluated as a function of age. There was a statistically significant difference between the mean doses of groups. The post hoc analysis showed a statistically significant difference in the mean dose in individuals from 6 to 12 years compared with other age groups (ESM Table 5).

3.2 Glycemic control

Comparison of glycated hemoglobin levels before and after six months using insulin glargine demonstrated a statistically significant reduction ranging from $8.80 \pm 1.98\%$ in use of NPH insulin to $8.54 \pm 1.88\%$ ($p = 0.001$). The mean difference of glycated hemoglobin before and after six months of treatment with insulin glargine was 0.23% (Table 2).

Insert Table 2

Individuals' glycemic control ranged from 22.6% when using NPH insulin and 26.2% when using insulin glargine - Table 3 (In ESM Figure 1, there is documentation of the percentage of people achieving glycemic control after 6 months using insulin glargine for different age groups during the study).

Insert Table 3

There were no statistically significant differences between the controlled and uncontrolled disease group for variables including age, history of comorbidities, sex, ethnicity, type of insulin used, type of treatment, carbohydrate counting and frequency of use when in use of NPH insulin and after six months using insulin glargine (Table 4).

Insert Table 4

Factors associated with glycemic control were analyzed after six months using insulin glargine through differences between means for continuous variables: age, age at diagnosis, time since diagnosis, basal-acting insulin dose and fast-acting and ultrafast-acting insulin dose. No statistically significant difference was observed between controlled and uncontrolled individuals' groups for all variables (Table 5).

Insert Table 5

At the beginning of the cohort, when 580 patients were using NPH insulin, 449 of had not showed good control of the disease and 131 had good blood glycemic control. After six months using insulin glargine, only 78 of these achieved glycemic control whilst the others (371 patients) continued without control (Figure 2). Of the individual patients who had early glycemic control (131 individuals), 74 patients kept it whilst the others lost it.

Insert Figure 2

4. Discussion

The analysis of the effectiveness and safety of insulin glargine use in patients with type 1 diabetes is an important tool for decision makers, especially where there are considerable differences in price and resources are limited.

In this cohort of 580 patients, insulin glargine reduced by an average of 0.23% patients' HbA_{1c} levels (Table 2), which is less than considered clinically significant (0.7% to 1%) (20). The same was observed in the study by Singh et al. (2009) in which the differences between insulin glargine and

NPH insulin in terms of HbA_{1c} were considered only marginal among adults with type 1 diabetes (weighted mean difference for insulin glargine: -0.11%; 95% CI (-0.21 ; -0.02%) (21).

According to the ADA (2015) and Mendes et al. (2010), children aged between 6 and 12 reach glycemic control more easily when compared with the other age groups (18,22). Even taking into account this influence of age in controlling the disease, this study did not find significant differences between the groups with and without glycemic control, in individuals who were using insulin glargine (Tables 4 and 5).

When assessing the basal insulin dose, we perceived a slight decrease (2.4%), but significant ($p = 0.018$) after six months using insulin glargine (Table 1). This has important clinical consequences since this value differs from the insulin glargine manufacturer's guidelines (Lantus® brand), which states that the average starting dose of insulin glargine is 80% of the NPH insulin dose. This though is in line with Garg et al. (2014) who showed similar results, i.e. the average dose of insulin glargine showed a significant decrease ($p = 0.03$) when compared with the group that used NPH insulin (23). There is a relationship between insufficient guidance for self-care and unsatisfactory adherence to treatment with 95% of hypoglycaemic crisis occurrences. Individuals with type 1 diabetes who follow intensive treatment also have a 3kg weight gain versus individuals submitted to conventional therapy (16).

In a cost-effectiveness study, the results obtained suggest that treatment with insulin analogues is associated with a reduction of complications related to diabetes (in other words, more years of quality-adjusted life) compared with conventional insulins. However, benefits conferred and associated to this reduction complications are not compensatory when we add the differential high acquisition cost of insulin analogues particularly in Brazil (24).

Two other studies of effectiveness (5,25) corroborate the data found in this study that the clinical evidence does not support the superiority of insulin glargine compared with NPH insulin. Sanches et al. (2011) also found no statistically significant reduction of HbA_{1c} when comparing insulin glargine and NPH insulin (25).

However Tricco et al. (2014) in their study, when evaluating the safety, effectiveness and cost-effectiveness among insulin analogues and NPH insulin in individuals with type 1 diabetes, concluded that long-acting insulin analogues are probably superior to NPH insulin, although it is by a small difference in HbA_{1c} levels (26). This suggests that patients and their physicians should adapt their insulin choice according to preference, cost and accessibility.

Although an economic evaluation has not been the subject of this study, the fact that there are higher costs and lack of therapeutic superiority of insulin glargine over NPH insulin suggests a favorable cost-effectiveness relation of the use of NPH insulin, mirroring the findings from our two published meta analysis (3,4). Consequently, we believe it is up to managers and decision makers to renegotiate therapy costs with insulin glargine since NPH insulin in this and other studies appears to offer the same patient benefits as insulin glargine but with substantially lower costs within public health systems certainly in Brazil. This is similar to the suggestions of Laranjeira et al who worked on a discount of 37.5% when calculating the potential budget impact of insulin glargine used in restricted cases (27).

We acknowledge though that there are limitations with this study design. Firstly, we confined our analysis to patients within Minas Gerais. However, this is one of the most populated regions in Brazil with similar age and sex characteristics to other regions in Brazil, representing well Brazil as a whole. Secondly, only patients with completed and approved report forms for insulin glargine were

included, which limited some of the analysis. The variable reporting of comorbidities was also an optional field in the report. The fact that the individuals with type 1 diabetes did not report the presence of comorbidities (79% of individuals) does not mean they do not have these. It wasn't possible to also evaluate the reduction of hypoglycaemic episodes from the data entered onto the SUS database. In addition, the use of a retrospective data limits access to important data. The conditions of observational studies are also not under the control of the investigator, and this is a characteristic of this type of design. We tried, however, to minimize possible biases by confirming the results through laboratory tests and reviews of medical reports where we could. Despite these limitations, we believe our findings are robust giving direction to Ministry of Health personnel in Minas Gerais and Brazil to potentially re-negotiate prices for insulin glargine. Prices of insulin glargine may start falling anyway now that biosimilars have been approved in the US and Europe (28,29).

5. Conclusion

Insulin glargine showed no clinical advantage over NPH insulin in reducing HbA_{1c} values and glycemic control in our cohort study, confirming the findings from our previous meta analyses. Whilst insulin glargine has an appreciably higher cost than NPH insulin, we believe it is mandatory for health authority personnel to review the pricing strategy of insulin glargine in Brazilian States that provide insulin free of charge to their citizens and renegotiate prices where pertinent in order to ensure the sustainability of public health systems. The availability of biosimilar insulin glargine may facilitate this in Brazil

6. REFERENCES

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes [Internet]. Isbn 2016 p. 88. Available from: http://www.who.int/about/licensing/%5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
2. BRANCHTEIN, L.; MATOS MCG. Antidiabéticos. In: Guanabara Koogan, editor. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: FUCHS, F. D.; WANNAMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C.; 2006.
3. CAIRES DE SOUZA AL et al. Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Appl Heal Econ Heal Pol.* 2014;12(1):19–32.
4. Marra LP, Araújo VE, Silva TBC, Diniz LM, Guerra Junior AA, Acurcio FA, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2016;7:241–58.
5. OLIVEIRA GC et al. Efetividade Clínica Comparativa Do Análogo De Insulina Glargina Para Tratamento De Pacientes Acometidos Por Diabetes Mellitus Tipo 1. *Value Heal.* 2015;18(7):A862–A863.
6. German Institute for Quality and Efficiency in Healthcare Iqwi. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 1: Executive Summary Commission No. A05-01. 2010; Available from: https://www.iqwig.de/en/projects_results/projects/drug_assessment/a05_01_long_acting_insulin_analogues_in_the_treatment_of_diabetes_mellitus_type_1.1197.html

7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Review of the Evidence Comparing Insulin (Human or Animal) With Analogue Insulins [Internet]. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 2011. p. 1–51. Available from:
http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Insulin_review.pdf
8. Vardi M, Jacobson E, Nini A BH. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858>
9. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T PT, A. S. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858>
10. Holden SE, Poole CD, Morgan CL, Currie CJ. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. *BMJ Open* [Internet]. 2011;1(2):e000258. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3191605&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. National Institute for Clinical Excellence (United Kingdom). Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes - insulin glargine. London (United Kingdom): National Institute for Clinical Excellence; 2002. Available at URL:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta53/documents/final-appraisal-determination-longacting-insulin-analogues-for-the-treatment-of-diabetes-insulin-glargine-2>
12. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé 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.
13. Herwig J, Scholl-Schilling G, Bohles H. Glycaemic control and hypoglycaemia in children, adolescents and young adults with unstable type 1 diabetes mellitus treated with insulin glargine or intermediate-acting insulin. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2007;20(4):517–25.
14. Schreiber S a, Russmann A. Long-term efficacy of insulin glargine therapy with an educational programme in type 1 diabetes patients in clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2006;23(12):3131–6.
15. Salemyr J, Bang P, Örtqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: A retrospective study. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(5):501–5.
16. MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Resolução SES-MG Nº 2359 de 17 de junho de 2010 - Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização de análogo Glargina em portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). *Diário da Imprensa Oficial de Minas Gerais Poder Executivo*, Belo Horizonte. 2010;1–27.
17. Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias, Excelência em Saúde C. DIRETRIZES

- METODOLÓGICAS Detalhamento acadêmico [Internet]. 2015 p. 1–47. Available from: http://www.cates.org.br/content/_pdf/PUB_1437678333.pdf
18. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION A. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. *Diabetes Care* [Internet]. 2015;38(Suppl. 1):S01–98. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1
 19. LASSERE MN et al. Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema. *J Rheumatol*. 2007;34(3):607–15.
 20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health C. Recommendations for the Prescribing and Use of Insulin Analogues. *Optim Ther Report–COMPUS* [Internet]. 2009;2(7). Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/compus_IA_OT_rec_report.pdf
 21. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* [Internet]. 2009;180(4):385–97
 22. Mendes AB V, Fittipaldi JAS, Neves RCS, Chacra AR, Moreira ED. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: Results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol*. 2010;47(2):137–45.
 23. Garg SK, Paul JM, Karsten JI, Menditto L, Gottlieb PA. Reduced severe hypoglycemia with insulin glargine in intensively treated adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(5):589–95.
 24. CG C, HA B. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus (Structured abstract). *C Can Med Assoc J* [Internet]. 2009;180(4):400–7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cleed/articles/NHSEED-22009100602/frame.html>
 25. Sanchesa ACC, Correrb CJ, ensona R, [Pontarolo R](#). . Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):333–9.
 26. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349(oct):1–13.
 27. Laranjeira FO, Silva EN, Pereira MG. Budget Impact of Long-Acting Insulin Analogues: The Case in Brazil. *PloS one*. 2016;11(12):e0167039
 28. National Institute for Health and Care Excellence Diabetes mellitus type 1 and type 2: insulin glargine biosimilar (Abasaglar). NICE Guidance 2015. ESNM64. Available from URL: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm64/chapter/key-points-from-the-evidence>
 29. U.s. Food & Drug Administration. FDA approves Basaglar, the first “follow-on” insulin glargine product to treat diabetes [Internet]. 2015. Available from URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm477734.htm>

Figures

Figure 1 – Study sample

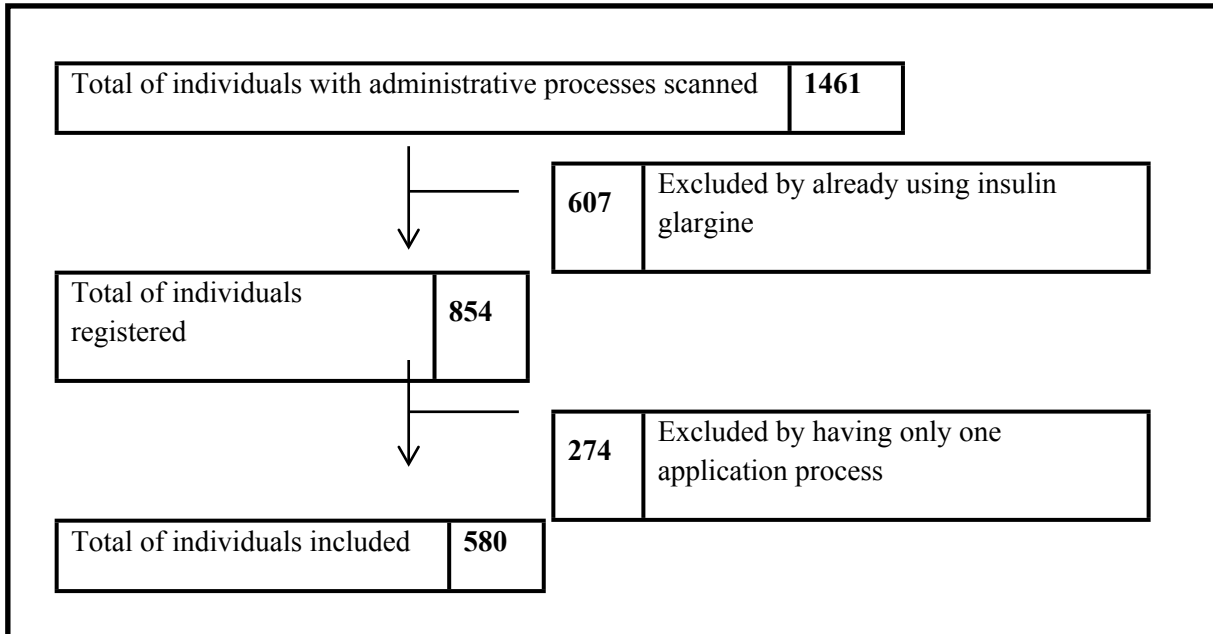
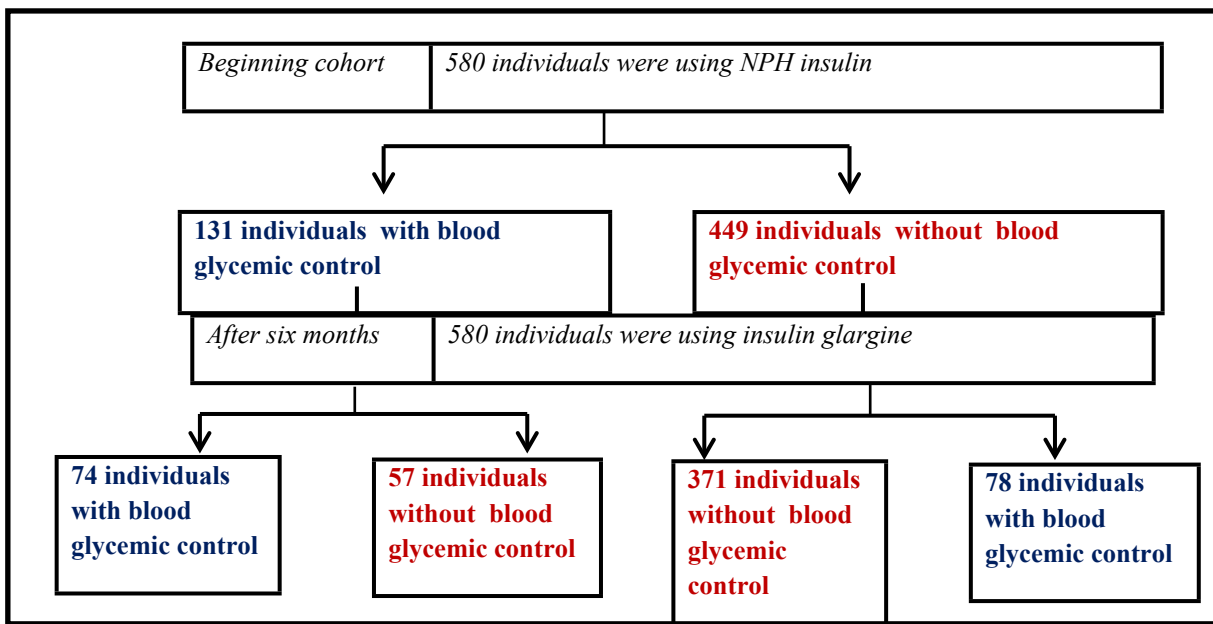


Figure 2 - Flowchart of patients and glycaemic control



Tables

Table 1 -Daily insulin doses in individuals included in the study.

Variable	Average	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximun	p - Value
Daily dose of basal insulin (UI)						
NPH insulin dosage	35.23	15.524	34.00	5	122	0.018*
Insulin glargine dosage	34.38	15.219	32.00	6	120	
Difference in the daily dose of basal insulin (UI)						
	-0.8460	8.5725	0.00	-70.00	32.00	
Prescribed dose of rapid-acting/ultrafast insulin (UI)						
In NPH insulin use	14.44	11.079	12.00	6	90	0.130
In insulin glargine use	14.69	10.934	12.00	4	90	

Note: * Statistically significant variation by paired T test.

Table 2 - Individuals' HbA_{1c} values

Variable	Average	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximun	p - Value
HbA_{1c} value (%)						
In NPH insulin use	8.80	1.98	8.52	4.56	16.00	0.001*
In insulin glargine use	8.54	1.88	8.30	4.42	17.10	
Diference in HbA_{1c}(%)						
	-0.23	1.937	0.00	-8	9	-

*Value with a statistically significant difference between groups. Analysis by T test paired.

Table 3 - Proportion of individuals with and without blood glucose control.

	Glicemic Control			
	Uncontrolled		Controlled	
	N	%	N	%
In NPH insulin use	449	77.4	131	22.6
In insulin glargine use	428	73.8	152	26.2

Table 4 - Univariate analysis of individuals with and without blood glucose control for categorical variables.

Variable		Uncontrolled		Controlled		p-Value
		N	%	N	%	
Comorbidities	Yes	94	77.0	28	23.0	0.357
	No	334	72.9	124	27.1	
Sex	Male	211	72.8	79	27.2	0.571
	Female	217	74.8	73	25.2	
Ethnicity	White	151	77	45	23	0.758
	Black	11	73.3	4	26.7	
	Brown	48	72.7	18	27.3	
Type of treatment	Convencional	110	73.3	40	26.7	0.425
	Intensive	200	69.7	87	30.3	
Carbohydrate counting	Yes	99	68.8	45	31.3	0.248
	No	132	74.6	45	25.4	
Age	06-12	44	67.7	21	32.3	0.177
	13-19	71	74.0	25	26.0	
	20-59	279	76.2	87	23.8	
	>=60	34	64.2	19	35.8	
Type of insulin	Soluble insulin	130	72.2	50	27.8	0.385
	Short-acting analogue	107	74.3	37	25.7	
Frequency of use	once a day	394	73.4	143	26.6	0.414
	twice a day	34	79.1	9	20.9	
	3 times a day	0	0	0	0	

Table 5 - Univariate analysis of individuals with and without blood glucose control for continuous variables.

Variable		Uncontrolled	Controlled	p-Value *
Age (years)	Average	33.04	33.07	0.326
	Standard Deviation	17.14	18.01	
Age at diagnosis (years)	Average	17.19	18.38	0.6154
	Standard Deviation	13.14	13.31	
Time since diagnosis (Years)	Average	15.09	13.97	0.386
	Standard Deviation	12.31	14.01	
Basal-acting insulin dose (UI)	Average	35.64	31.07	0.888
	Standard Deviation	15.32	14.50	
Fast/ultrafast-acting insulin dose (UI)	Average	15.35	12.51	0.256
	Standard Deviation	12.47	7.38	
Total	N	428	152	

Note: * p-value between NPH insulin and insulin glargine controlled.

Highlights

- There is still controversy surrounding the role and value of insulin analogues such as insulin glargine versus NPH insulins across countries
- In this cohort study, insulin glargine reduced by an average of 0.23% patients' HbA1c levels following on from NPH insulin, which is less than considered clinically significant (0.7% to 1%)
- There was no association between glycemic control and individual patient's characteristics or treatment between patients receiving NPH insulin and then switched to insulin glargine.
- The higher costs and lack of apparent therapeutic superiority of insulin glargine over NPH insulin in this cohort study suggests a favorable cost-effectiveness for NPH insulins in Brazil
- It is up to all key stakeholder groups to relook at pricing strategies especially with NPH insulin appearing to offer the same therapeutic benefits as insulin glargine but currently with substantially lower costs to the public health system especially in Brazil

A análise da efetividade e segurança da utilização do análogo glargina em pacientes com DM1 configura-se como importante ferramenta dedicada a tomadores de decisão, possibilitando uma nova postura diante de outras opções terapêuticas disponíveis, e uma possível realocação de recursos financeiros, considerando o sistema de saúde onde as demandas são finitas e os recursos escassos.

As revisões sistemáticas asseguram uma visão geral da melhor evidência disponível e priorizam as evidências de acordo com a qualidade metodológica dos trabalhos, através de uma sumarização sistematizada dos dados da literatura. No caso da revisão sistemática conduzida foi possível verificar que os medicamentos insulina NPH e análogo glargina foram efetivos no tratamento do DM1. A avaliação de HbA1c foi realizada em 1422 participantes, comparando o análogo glargina à insulina NPH e o resultado final da metanálise favoreceu o análogo glargina, porém sem o alcance do controle glicêmico. Os desfechos de redução de episódios hipoglicêmicos foram alcançados por mais pacientes em uso do análogo glargina que entre os pacientes do grupo controle ($p < 0,05$).

Nesta revisão sistemática verificou-se também que o uso do análogo glargina não resultou em benefício adicional, para os desfechos de Glicemia Capilar ou Plasmática em jejum, episódios de hipoglicemia grave, o Índice de Massa Corporal (IMC), ganho de peso e o surgimento de reações adversas.

Avaliações abrangentes da literatura confirmam que as relações financeiras entre a indústria, os investigadores científicos, e instituições acadêmicas são persuasivas afetando o padrão de utilização do medicamento (DAVIS & ABRAHAM, 2013; CIVANER, 2012). Os conflitos de interesses decorrentes desses laços podem influenciar a investigação biomédica em aspectos importantes (BEKELMAN; LI; GROSS, 2003). Neste estudo ao avaliar os resultados de HbA1c, o subgrupo de estudos em que não havia conflito de interesses não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os resultados relativos ao análogo glargina e à insulina NPH. Já no subgrupo que relatou conflitos de interesse o resultado foi favorável ao análogo glargina.

Tendo em vista a alta heterogeneidade dos estudos, o valor discreto apresentado pela estimativa de efeito nos desfechos de efetividade e segurança, os potenciais conflitos de interesse dos estudos incluídos e o custo de tratamento frente às alternativas terapêuticas existentes, não há suporte para a recomendação diferencial na terapia com os análogos

avaliados. A insulina NPH mostrou-se tão efetiva quanto o análogo glargina, sendo esse resultado corroborado pelos estudos observacionais incluídos.

A avaliação dos usuários do análogo glargina atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica mostrou que eles apresentavam perfil de sexo, etnia e idade concordante com a literatura. A avaliação dos pacientes com e sem controle glicêmico após seis meses de utilização do análogo glargina permitiu concluir que não existe associação entre uso do análogo glargina e características do paciente ou do tratamento.

As análises da coorte demonstraram redução significativa dos valores de HbA1c após utilizarem por seis meses o análogo glargina, porém sem que os pacientes alcançassem o controle glicêmico. Assim como no estudo de Singh *et al.* (2009) no qual a maioria das estimativas de diferenças de HbA1c entre os grupos de tratamento não foram estatisticamente significantes e para os desfechos estatisticamente significantes as diferenças não foram clinicamente significantes.

Em um estudo de custo-efetividade os resultados alcançados sugerem que o tratamento com análogos de insulina está associado a uma redução das complicações relacionadas com a diabetes (ou seja, maior número de anos de vida ajustados pela qualidade) em relação às insulinas convencionais. No entanto, os benefícios conferidos e associados a esta redução de complicações não são compensatórios quando agregamos o diferencial do alto valor de aquisição dos análogos de insulina (CAMERON, C.G.; BENNETT, H.A.; 2009).

Dois outros estudos de efetividade (SANCHES *et al.*, 2011 e OLIVEIRA, G.C. *et al.*, 2015) corroboram com os dados encontrados neste trabalho, de que as evidências clínicas atualmente existentes não sustentam a superioridade do análogo glargina frente a insulina NPH. No estudo de Sanches *et al.* (2011) o desfecho redução da HbA1c na comparação entre o análogo glargina e a insulina NPH, a metanálise direta não mostrou diferença estatisticamente significativa.

TRICCO, A.C. *et al.* (2014) em seu estudo ao avaliar a segurança, efetividade e a relação custo-efetividade entre os análogos de insulina e a insulina NPH em pacientes com DM1, conclui que os análogos de insulina de longa duração são provavelmente superiores a insulina NPH, embora seja por uma diferença pequena nos níveis de HbA1c sugere que os pacientes e seus médicos devam adaptar a sua escolha de insulina de acordo com a preferência, custo e acessibilidade de cada um.

Embora a avaliação econômica não tenham sido objeto desse estudo, o fato de haver maior custo e a ausência de superioridade terapêutica do análogo glargina sobre a insulina NPH, sugere uma relação de custo-efetividade favorável ao uso da insulina NPH. Em virtude disto, caberia aos gestores e tomadores de decisão uma renegociação do custo dessa terapia, ou até mesmo discutir a possibilidade de desinvestir nesta tecnologia, uma vez comprovado que ela oferece os mesmos benefícios que a outra terapia, de menor custo e já disponível no sistema de saúde.

É importante ressaltar que o sucesso em curto e longo prazo da terapia insulínica depende de vários fatores além do avanço tecnológico dos medicamentos. Outros aspectos, além das propriedades dos fármacos, devem ser considerados para a escolha do esquema terapêutico. A otimização das doses e dos esquemas terapêuticos de acordo com as especificidades individuais dos pacientes, a fim de manter a concentração de insulina basal adequada com redução das crises hipoglicêmicas bem como da morbidade e mortalidade a longo prazo, é uma meta desafiadora no manejo clínico.

Em 2014, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sus (CONITEC) avaliou os análogos de insulina quanto a sua disponibilização para o tratamento do DM1, e recomendou inicialmente pela não incorporação no SUS das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) e das insulinas análogas de ação rápida (lispro, aspart e glulisina) para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1. Alegando que não foram apresentados estudos que comprovassem a superioridade das insulinas análogas de longa e curta ação em desfechos de eficácia, em especial o controle glicêmico, bem como em desfechos finais (BRASIL, 2014a).

Devemos levar em consideração as decisões favoráveis à não incorporação do análogo glargina tomadas pelos órgãos de avaliação e incorporação de tecnologias em saúde como a Agência Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde que recomenda para ambos os tipos de diabetes (DM1 e DM2) o uso da insulina NPH como uma terapia de primeira linha e os análogos de insulina de longa duração de ação só devem ser utilizados em casos de episódios significantes de hipoglicemia (CEDAC, 2006). A agência de Saúde da Malásia recomenda que os análogos de insulina sejam disponibilizados para o tratamento de todos os portadores de DM1 e para os com DM2 que apresentem hipoglicemia recorrente. A Agência de Gestão Farmacêutica (PHARMAC) na Nova Zelândia aprovou o análogo glargina como terapia de segunda linha e só recomenda o seu uso em pacientes alérgicos à insulina convencional ou que não conseguiram controlar a doença com insulina tradicional. A ADA recomenda a

utilização de análogos de insulina em pacientes com DM1 que sofrem com alta frequência de episódios de hipoglicemia (MAHTAS, 2012).

Com os resultados apresentados neste estudo e em trabalhos anteriores (Caires de Souza *et al.*, 2014; Davidson, M.B., 2014; SIEBENHOFER-KROITZSCH, A.; HORVATH, K. e PLANK, J.,2009) foram encontradas evidências suficientes para embasar gestores e tomadores de decisão a respeito do desinvestimento e/ou renegociação de preços do análogo glargina, garantindo melhor realocação dos recursos.

Caires de Souza *et al.* (2014) recomendam que os fabricantes do análogo glargina apresentem aos gestores do SUS justificativas para o maior custo deste fármaco, incluindo novos elementos de prova, como bem como avaliações mais precisas da sua relação custo-efetividade e efeitos de Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY), em comparação à insulina NPH. Como alternativa, sugerem solicitação na redução do preço do análogo junto aos produtores/ distribuidores e, caso tal redução não seja alcançada, retirar o análogo glargina da lista de medicamentos fornecidos pelo estado de Minas Gerais.

Davidson, M.B. (2014) argumenta em seu artigo que fora algumas exceções, as insulinas análogas não fornecem benefício clínico em comparação com as insulinas humanas, e custam muito mais. Menciona também o fato dos análogos insulinas custarem em geral duas vezes mais que as insulinas humanas. E ainda conclui afirmando que a Insulina NPH é tão eficaz quanto os análogos de insulina basal.

SIEBENHOFER-KROITZSCH, A.; HORVATH, K. e PLANK, J.(2009) em seu estudo afirmam que os benefícios observados com os análogos de insulina parecem ser limitados. Alterações na terapia medicamentosa para uma nova preparação de insulina, geralmente encorajadas por médicos, grupos de consumidores e da indústria, podem provocar um aumento na motivação e adesão do paciente com outros aspectos importantes de cuidados com diabetes. O estudo conclui que a grande promoção de análogos de insulina não se justifica. Que os análogos de insulina deveriam ter o uso limitado em doentes selecionados, como aqueles com hipoglicemia noturna. Sugere ainda que os recursos sejam direcionados na oferta estruturada educacional programas para ajudar os pacientes a gerir a sua diabetes e melhorarem o controlo glicêmico, pois programas educacionais de auto-gestão do DM1 e 2 têm mostrado uma relevante melhoria no controlo da glicemia e na redução do risco de

hipoglicemia grave em comparação com o benefício relativo observada até o momento com os análogos da insulina.

A utilização correta e a escolha adequada das insulinas são de suma importância no manejo do DM 1. A disponibilidade de medicamentos necessários e adequados aos pacientes portadores de DM1 é fundamental para garantir o controle da doença, mantendo o paciente estável, prorrogando ou mesmo evitando o surgimento de comorbidade se garantindo a manutenção da capacidade funcional dos pacientes. Os gastos com medicamentos utilizados por essa camada da população apresentam um impacto alto para os sistemas de saúde e para o orçamento dos próprios pacientes.

A revisão sistemática e o estudo de coorte conduzidos poderão auxiliar a elucidar as lacunas de conhecimento sobre o uso do análogo glargina. Verificou-se que os gastos com o análogo glargina são elevados comparados a terapia já disponível e que ainda não constam com uma alternativa terapêutica consolidada. De qualquer maneira, é evidente a necessidade de reavaliação dos preços aplicados entre as diferentes formulações de insulina, pelo fato de sua patente já ter expirado e os resultados que demonstram ser ambos medicamentos igualmente efetivos para o tratamento do DM1. Essas e outras constatações semelhantes imprimem ao SUS, e a qualquer outro sistema de saúde universal a difícil tarefa de equalizar o conflito entre demanda e o que pode ser disponibilizado à população, racionalizando os gastos e garantindo o uso com qualidade dos medicamentos. Para tal, algumas estratégias podem ser adotadas, referentes a revisão periódica de decisões sobre incorporação e desinvestimento, negociações com as indústrias farmacêuticas, o estabelecimento de critérios mais rigorosos para o fornecimento de medicamentos e divulgação entre os prescritores das evidências disponíveis.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de Produto - Medicamentos. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_internet.asp>. Acesso em: fev. 2016.
- ADA. **American Diabetes Association**. Diabetes Complications. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/livingwith-diabetes/complications/>> Acesso em: ago. 2015
- _____. Economic costs of diabetes in the USA in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36:1033-46.
- _____. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care*. 1997; 20(Suppl):215-25.
- _____. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;(supplement) 37:S81-90.
- BENNET, P. H. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: Kahn CR, Weir GC (eds.). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13. ed. EEUU: Editora Lea e Febiger Philadelphia, 1994. p. 193-15.
- BEKELMAN, J. E.; LI, Y.; GROSS, C. P. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003; , 289 (4): 454-465
- BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. **Cadernos de Atenção Básica**, n. 36. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- BRASIL. Portaria n 31, de 04 de setembro de 2014 do Ministério da Saúde. Torna pública a decisão de não incorporar as insulinas análogas para diabetes mellitus tipo I no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União*, Brasília, set. 2014a.
- BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 114. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Insulinas-tipoI-FINAL.pdf>>. Acesso em: 10 dez. 2015.
- BRATS. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**. Insulina Glargina e insulina detemir no controle da diabetes *mellitus* tipo 1. Ano V nº 13. Brasília-DF. Dezembro de 2010.
- CENTRO COLABORADOR SO SUS AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES. Segurança do Análogo Glargina no Tratamento de Pacientes com Diabetes. Parecer Técnico Científico, Belo Horizonte, 2013.
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH(CEDAC). Canadian Expert Drug Advisory Committee. **CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reason for Recommendation Insulin Glargine**. Resubmission, 2006.

Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Lantus_Oct25-06.pdf. Acesso em: nov. de 2015.

CIVANER, M. Sale strategies of pharmaceutical companies in a "pharmerging" country: the problems will not improve if the gaps remain. *Health Policy*. 2012 Aug;106:225-32

CHARLES, M. A. *et al.* Risk factors for NIDDM in white population: Paris prospective study. *Diabetes*, v. 40, n. 7, p. 796-799, 1991.

DAVIDSON, M. B. Insulin analogs - is there a compelling case to use them? No!. *Diabetes care*, v. 37, n. 6, p. 1771-1774, 2014.

DAVIS, C.; ABRAHAM, J. Is there a cure for corporate crime in the drug industry? *BMJ*. 2013 Feb 6;346

DECODE STUDY GROUP. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354:617-21.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GROSS, J. L. S. *et al.* Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 46, n. 1, p.16-26, 2002.

HARTLING L. *et al.* (2012) Validity and inter rater reliability testing of quality assessment instruments [internet]. Appendix E, decision rules for application of the Newcastle-Ottawa Scale. **Agency for Healthcare Research and Quality (US)**, Rockville (MD). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92291/>

HORTON R. *et al.* **The Lancet**. Saúde no Brasil. Maio de 2011. Disponível em: <http://www.abc.org.br/IMG/pdf/doc-574.pdf>. Acesso em: 02 dez. 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF. **IDF Diabetes Atlas**. 6 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014. Disponível em: <http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2015.

KURTZHALS, P. Pharmacology of Insulin Detemir. **Endocrinology & Metabolism Clinics of North America**, v. 36, n. 1, p.14-20, 2007.

MACHADO, M. A. A. *et al.* 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 Jun;45(3):590-8. Epub 2011 Apr 1.

MAIA, F. F. R. *et al.* Substituição da insulina NPH por insulina glargina em um coorte de pacientes diabéticos: estudo observacional. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 3, p.426-430, 2007.

Micromedex® Healthcare Series. Drugdex® Evaluations. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Acesso em: nov. de 2015.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE) *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. *Review of technology appraisal guidance* 57, 2008.

PIRES, A. C.; CHACRA, A. C. **A Evolução da Insulinoterapia no Diabetes Tipo I.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia 2008; 52/2.

POWERS A.C., D'ALESSIO, D. Pâncreas endócrino e farmacoterapia do diabetes *melito* e da hipoglicemia. In: BRUNTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. **Goodman e Gilman as bases farmacológicas da terapêutica.** 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2012 cap. 43, p. 1237 – 1273.

ROSA, R. dos S. Diabetes mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001. 2006.

SINGH, S. R. *et al.* Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. **Canadian Medical Association Journal**, v. 180, n. 4, p. 385-397, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus, Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2007.

_____. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015.** São Paulo. AC. Farmacêutica, 2015. Disponível em: < <http://www.diabetes.org.br/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf> >. Acesso em: 05 maio 2015.

SORAN, H.; YOUNIS, N. I. Insulin detemir: a new basal insulin analogue. **Diabetes Obesity and Metabolism**, v. 8, n., p.26-30, 2006.

SIEBENHOFER-KROITZSCH, A.; HORVATH, K.; PLANK, J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. **CMAJ**, Canadá, v. 180, n. 4, fev., 2009. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/content/180/4/369.full>. Acesso em 15 de junho de 2015.

STROUP, D. F. *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**: 2000; 283(15):2008-2012

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes: the cost of diabetes. WHO fact sheet. September 2002, n. 236.

ANEXO A– Relatório para inclusão/renovação de fornecimento de análogos de longa duração




SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

ANEXO II DO PROTOCOLO

RELATÓRIO PARA INCLUSÃO/RENOVAÇÃO DE FORNECIMENTO DE ANÁLOGO DE LONGA DURAÇÃO

<input type="checkbox"/> INCLUSÃO	<input type="checkbox"/> RENOVACÃO/ MONITORAMENTO
Município: _____ Data: ____/____/____ G.R.S.: _____	
1-Identificação do Paciente: Nome: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Sexo: ()M ()F CID 10: _____ Data de diagnóstico: ____/____/____ Tempo de diagnóstico: ()meses ()anos Idade do diagnóstico: ()meses ()anos	
2-Relatório Médico: 2.1 Inclusão e Renovação: Tratamento atual: () convencional () intensivo / Contagem de carboidratos: () sim () não Insulinas Lentas: () NPH () Glargina () Detemir/ doses: _____ unidades/dia Insulinas Rápidas/Ultrarápidas: () regular () glulisina, lispro ou aspart/ doses: _____ unidades/dia • Indicação do medicamento do análogo: Dose: _____ unidades/dia Injeção: () 1 vez () Mais de 1 vez 2.2 Inclusão: • Diagnóstico: () DM 1 () DM autoimune latente do adulto –“LADA” • Co-morbidades: () Sim () Não Relacionadas ao DM (CID 10/citar): _____ Não relacionada diretamente (CID 10/citar) _____ • Internação: () Sim () Não Relacionada ao DM (CID 10/citar): _____ Não relacionada (CID 10/citar) _____ • Outras informações sobre a doença (sinais e sintomas, presença ou não de cetoacidose e demais informações relacionadas à doença. Se disponíveis, anexar laudos de internação)	
Exames: Glicemia em jejum dosada em laboratório*: _____ mg/dL Data ____/____/____ Glicemia em jejum dosada em laboratório*: _____ mg/dL Data ____/____/____ Dosagem da hemoglobina glicosilada*: _____ % Data ____/____/____ Dosagem da hemoglobina glicosilada*: _____ % Data ____/____/____ Auto-anticorpos (LADA) • Anti Insulina: _____ U/mL • Anti GAD: _____ U/mL • Anti IA: _____ U/mL Dosagem de Peptídeo C (LADA): _____ ng/mL Data ____/____/____	
2.3 Renovação: Justificativa para manutenção de análogos de insulinas de longa duração (descrever detalhadamente os benefícios do uso do análogo de longa duração – <i>observar os critérios de suspensão do fornecimento no protocolo</i>).	
Justificativa em caso de intercorrências que possam piorar o controle glicêmico. (Descrever detalhadamente e anexar documentação).	
Glicemia em jejum dosada em laboratório*: _____ mg/dL Data ____/____/____ Dosagem da hemoglobina glicosilada*: _____ % Data ____/____/____	
2.4 Justificativa para ajuste de dose:	
Intervalo médio de consultas do paciente em meses: _____ OBS: Anexar resultados impressos originais do laboratório * Intervalo mínimo de 3 a 4 meses entre estes e os últimos exames	
Assumo integral responsabilidade pela veracidade das informações prestadas.	
_____ Assinatura e carimbo do médico	____/____/____ Data

ANEXO B – Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos

 Sistema Único de Saúde Ministério da Saúde Secretaria de Estado da Saúde	
COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	
LAUDO DE SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)	
SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)	
CAMPOS DE PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PELO MÉDICO SOLICITANTE	
1- Número do CNES* <input type="text"/>	2- Nome do estabelecimento de saúde solicitante <input type="text"/>
3- Nome completo do Paciente* <input type="text"/>	5- Peso do paciente* <input type="text"/> kg
4- Nome da Mãe do Paciente* <input type="text"/>	6- Altura do paciente* <input type="text"/> cm
7- Medicamento(s)*	
8- Quantidade solicitada*	
	1º mês 2º mês 3º mês
1	
2	
3	
4	
5	
9- CID-10* <input type="text"/>	10- Diagnóstico <input type="text"/>
11- Anamnese* <input type="text"/>	
12- Paciente realizou tratamento prévio ou está em tratamento da doença?*	
<input type="checkbox"/> SIM. Relatar: <input type="checkbox"/> NÃO	
13- Atestado de capacidade*	
A solicitação do medicamento deverá ser realizada pelo paciente. Entretanto, fica dispensada a obrigatoriedade da presença física do paciente considerado incapaz de acordo com os artigos 3º e 4º do Código Civil. O paciente é considerado incapaz?	
<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM. Indicar o nome do responsável pelo paciente, o qual poderá realizar a solicitação do medicamento <input type="text"/>	
Nome do responsável	
14- Nome do médico solicitante* <input type="text"/>	17- Assinatura e carimbo do médico* <input type="text"/>
15- Número do Cartão Nacional de Saúde (CNS) do médico solicitante* <input type="text"/>	16- Data da solicitação* <input type="text"/>
18- CAMPOS ABAIXO PREENCHIDOS POR*: <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Mãe do paciente <input type="checkbox"/> Responsável (deserto no Item 13) <input type="checkbox"/> Médico solicitante	
<input type="checkbox"/> Outro, informar nome: <input type="text"/> e CPF <input type="text"/>	
19- Raça/Cor/Etnia informado pelo paciente ou responsável*	
<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Indígena. Informar Etnia: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Sem informação	
20- Telefone(s) para contato do paciente <input type="text"/>	
21- Número do documento do paciente <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> CPF ou <input type="checkbox"/> CNS	
22- Correio eletrônico do paciente <input type="text"/>	
23- Assinatura do responsável pelo preenchimento* <input type="text"/>	

* CAMPOS DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO