

Insulinas de ação prolongada no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2

Maria Eulália Lessa do Valle Dallora- HC/FMUSP-RP

Mirtes Loeschner Leichsenring - HC/UNICAMP

Sonia Isoyama Venancio - Instituto de Saúde/SES-SP

ÍNDICE

RESUMO EXECUTIVO	3
CONTEXTUALIZAÇÃO POLÍTICA DA DEMANDA	6
PERGUNTA	7
INTRODUÇÃO	9
OBJETIVO DO INFORME	14
MÉTODO	15
RESULTADOS	16
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	31
CONCLUSÕES	34
REFERÊNCIAS BIBILOGRÁFICAS	35
Anexo 1	399

Informe insulinas análogas

RESUMO EXECUTIVO

Este informe foi desenvolvido no âmbito do Curso Avançado de Avaliação de Tecnologias em Saúde, oferecido pelo Decit/MS em parceria com Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) e responde a uma demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (CCTIES) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. A CCTIES, tendo como atribuições “coordenar a política de aquisição de insumos estratégicos para as atividades relacionadas às áreas de sua competência e delinear estratégias para a incorporação de novas tecnologias nos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS)/SP”, fez essa solicitação em função da expressiva demanda pela compra de insulinas análogas de ação prolongada por meio de ações judiciais, bem como da necessidade de definir as situações clínicas nas quais a utilização das insulinas análogas estaria indicada.

Contexto clínico: O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica, caracterizada por aumento anormal da glicose no sangue – hiperglicemia. Apresenta alta morbi-mortalidade, com perda importante na qualidade de vida. É uma das principais causas de insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira e doença cardiovascular e têm tendência crescente em todo o mundo. Como o DM é uma doença evolutiva, com o decorrer dos anos quase todos os pacientes requerem tratamento farmacológico, muitos deles com insulina.

Descrição da tecnologia: As insulinas são indicadas para todos os pacientes com DM tipo 1, bem como para pacientes com DM tipo 2 que são incapazes de alcançar controle glicêmico adequado através de exercício, dieta e hipoglicemiantes orais. As insulinas têm sido usadas para controlar os níveis glicêmicos, mantendo valores de hemoglobina glicada em faixa que permita retardar a progressão da doença, maximizar a qualidade de vida, prevenir emergências diabéticas, reduzir o risco de complicações micro e macrovasculares e minimizar os efeitos adversos do tratamento, principalmente os episódios de hipoglicemia. A insulina NPH (Neutral Protamine de Hagedorn) é a insulina exógena mais utilizada e prescrita a diabéticos insulino-dependentes e é também o composto insulínico disponível no mercado a um menor custo. As insulinas análogas de ação prolongada (Glargina e Detemir), obtidas pelo uso da tecnologia do DNA recombinante, por suas características farmacocinéticas, com início de ação e absorção mais lenta, resultariam em um suprimento basal constante, assemelhando-se mais à insulina fisiológica, com maior potencial para o controle metabólico e redução de episódios de hipoglicemia.

Informe insulinas análogas

Os pacientes com DM no Brasil podem usufruir os benefícios da Lei Federal 11.347, a qual determina que os portadores de diabetes devem receber gratuitamente pelo SUS os medicamentos necessários para o tratamento de sua doença e os materiais necessários à sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar. A insulina NPH está disponível para todos os pacientes, contudo as insulinas de longa duração (Glargina e Detemir) não são disponibilizadas regularmente pelo SUS.

Objetivo: Avaliar a evidência científica sobre a eficácia das insulinas ação prolongada – Iglar e Idet no tratamento de pacientes portadores de DM 2 comparada ao tratamento convencional (insulina NPH).

Métodos: Realizou-se uma busca nas bases de dados *MEDLINE, Pubmed, EMBASE, Cochran Library, Tripdatabase* e LILACS e buscou-se de forma global em diversas fontes para localizar Avaliações Tecnológicas, Políticas de Cobertura e Avaliações Econômicas. Foram priorizados estudos do tipo RS (Revisão Sistemática) no período de 2000 a 2011 e ECR (Ensaio Clínicos Randomizados) publicados em português, inglês e espanhol no período de 2008 a 2011, no intuito de atualizar a última RS identificada, publicada em 2010.

Resultados:

Clínicos: Analisando-se as evidências disponíveis, as insulinas de longa duração não se mostraram superiores à NPH em relação ao controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c); mostraram-se mais eficazes em relação à NPH na redução de episódios de hipoglicemia noturna e hipoglicemia em geral, em pacientes utilizando tanto insulina glargina quanto detemir, mas o mesmo não se observou em relação à hipoglicemia severa; as alterações no ganho de peso não foram analisadas em muitos estudos, mas houve uma tendência a menor ganho de peso com as insulinas de longa duração.

Políticas de Cobertura: Na Inglaterra e Estados Unidos (que adotam as recomendações do NICE) as insulinas análogas de longa duração são indicadas para pacientes insulinizados que apresentam episódios de hipoglicemia ou que apresentam dificuldades para a administração da insulina NPH. No Uruguai o Fundo Nacional de Recursos cobre financeiramente as insulinas

Informe insulinas análogas

glargina e detemir nos casos de pacientes insulinizados, com boa adesão ao tratamento e que apresentam controle glicêmico pobre, episódios de hipoglicemia ou resposta imunológica à NPH. A Agência Canadense de Avaliação de Medicamentos e Tecnologias recomenda as insulinas de longa duração para pacientes que apresentam hipoglicemia noturna. Segundo informe do IECS as insulinas de longa duração não são cobertas no Canadá e na Austrália não recomendam a utilização das insulinas de longa duração para DM tipo 2. A Sociedade Brasileira de Diabetes indica a utilização das insulinas de longa duração em pacientes que apresentem oscilações importantes de suas glicemias diárias ou que apresentem episódios de hipoglicemia noturna. Porém, conforme exposto acima, o SUS não inclui as insulinas de longa duração na relação de medicamentos disponíveis ao tratamento do DM no Brasil.

Custos: os estudos não são conclusivos sobre o custo-efetividade da utilização de insulinas de longa duração. Há evidência de que os custos para o tratamento com as insulinas análogas de longa duração IGLAR e IDET é significativamente superior ao tratamento convencional com NPH, no Brasil, Canadá e Argentina.

Conclusões: Com base nas evidências disponíveis, as insulinas de longa duração não se mostraram superiores à NPH em relação ao controle glicêmico, porém mostraram-se mais eficazes em relação à NPH na redução de episódios de hipoglicemia, especialmente noturna. Considerando que os recursos financeiros na saúde são escassos e à luz da crescente prevalência de DM2, há necessidade de se estabelecer critérios bem definidos para uso das insulinas análogas.

Informe insulinas análogas

CONTEXTUALIZAÇÃO POLÍTICA DA DEMANDA

O presente informe foi elaborado por solicitação da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (CCTIES) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. A CCTIES tem como principais atribuições “coordenar a política de aquisição de insumos estratégicos para as atividades relacionadas às áreas de sua competência e o Sistema de Sangue, Componentes e Derivados do Estado de São Paulo”. Além disso, a partir de seus diferentes grupos, elabora a Relação de Medicamentos Padronizados da Secretaria da Saúde, avalia propostas de modificações nesta Relação, fornece subsídios para o planejamento, programação, coordenação, avaliação e controle da distribuição de medicamentos à rede de prestação de serviços de saúde estadual, controla as atividades hemoterápicas no âmbito do Estado, planeja a aquisição de insumos, gerencia projetos e delinea estratégias para a incorporação de novas tecnologias nos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS)/SP¹.

Tal solicitação foi feita em função da expressiva demanda pela compra de insulinas análogas por meio de ações judiciais. As insulinas análogas constam da relação dos medicamentos mais frequentemente solicitados, sendo que no ano de 2006 totalizaram 442 processos judiciais. Vale ressaltar que, no mesmo ano, o orçamento total do Estado para a saúde foi de cerca de oito bilhões de reais, dos quais 1,2 bilhões foram gastos em medicamentos e 827 milhões de reais despendidos com a aquisição de apenas 30 medicamentos, dos quais: 24 pertenciam ao Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional, dois itens eram de uso hospitalar (cloreto de sódio 0,9% e imipenem + cilastatina sódica) e os demais foram: imatinibe, adalimumabe, etanercepte e as insulinas especiais (insulinas lispro, glargina, humalog e detemir), fornecidos mediante ações judiciais².

Nesse contexto, a CCTIES declarou interesse na elaboração desse informe, desenvolvido no âmbito do Curso Avançado de Avaliação de Tecnologias em Saúde, oferecido pelo Decit/MS em parceria com Instituto de Efectividad Clinica y Sanitaria (IECS)

Não existe conflito de interesse por parte do demandante ou dos pesquisadores envolvidos na elaboração do informe, uma vez que não estão envolvidos na produção, importação ou comercialização da tecnologia avaliada.

Informe insulinas análogas

PERGUNTA

Pergunta de cobertura (policy question): em que situações clínicas a dispensação de insulinas análogas de longa duração está indicada?

Com o intuito de definir a pergunta da investigação, os gestores foram questionados sobre o interesse em algum tipo de insulina análoga em especial (de ação ultra-rápida ou de longa duração) ou se havia maior demanda de ações judiciais voltadas a uma faixa etária específica ou tipo de Diabetes Mellitus (DM). Em relação aos tipos de insulina não houve interesse específico em uma delas, uma vez que há demanda por todos os tipos de insulinas análogas. Também não houve preferência por um tipo de paciente em especial, portador de DM tipo 1 ou 2, (DM1 ou DM2) ou de alguma faixa etária específica, pois as ações envolvem pacientes com ambos diagnósticos em diferentes faixas etárias. A necessidade colocada era identificar, com base em evidências científicas, em que situações clínicas estão indicadas a dispensação de insulinas análogas de longa duração.

Pergunta de investigação:

A especificação do problema a avaliar baseou-se na proposta de utilização do formato “PICO”:

População: pacientes adultos portadores de DM2

Optou-se por pacientes portadores de DM2 porque é o tipo de DM com maior prevalência e porque em diversos protocolos clínicos há consenso sobre a inclusão de pacientes portadores de DM1 em situações clínicas específicas^{3,4}, o que nos leva a crer que existem mais dúvidas em relação à indicação das insulinas análogas nos pacientes portadores de DM2.

Intervenção: Insulinas de ação prolongada: glarginar (Iglar) e detemir (Idet)

Optou-se por focar o informe nas insulinas de ação prolongada (Iglar e Idet) utilizadas no tratamento domiciliar dos pacientes DM2.

Controles: Pacientes que utilizam insulina de ação intermediária (NPH)

Informe insulinas análogas

A opção pela Insulina NPH foi feita em função de ser a primeira escolha para o tratamento dos pacientes diabéticos nos protocolos clínicos e pelo fato de a droga ser disponibilizada pelo SUS.

Os pacientes com diabetes no Brasil podem usufruir dos benefícios da Lei Federal 11.347 publicada no Diário Oficial da União em setembro de 2006⁵. Esta lei determina que os portadores de diabetes devem receber gratuitamente pelo SUS os medicamentos necessários para o tratamento de sua doença e os materiais necessários à sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar. As insulinas humanas estão disponíveis para todos os pacientes, contudo as insulinas de longa duração não são disponibilizadas regularmente pelo SUS.⁶

Desde o dia 14 de fevereiro de 2011 o Ministério da Saúde (MS) está implantando o projeto "Saúde não tem preço" que disponibiliza gratuitamente aos pacientes com DM hipoglicemiantes orais e insulinas nas seguintes apresentações:

Quadro 1. Tipos de medicamentos para DM disponibilizados pelo SUS.

Hipoglicemiantes orais		Insulina	
Droga	Apresentação	Droga	Apresentações
Glibenclamida	5mg	Insulina Humana NPH	NPH 100UI/ml frascos de 10ml, 5ml e refil (3ml e 1,5ml carpule)
Cloridrato de metformina	500mg e 850mg e de ação prolongada	Insulina Humana regular	100UI/ml frascos de 10ml, 5ml e refil (3ml e 1,5ml carpule)

Outcomes (resultados): controle glicêmico (avaliado por meio da hemoglobina glicada); episódios de hipoglicemia, ganho de peso, efeitos adversos e qualidade de vida.

Informe insulinas análogas

INTRODUÇÃO

O DM é uma doença metabólica caracterizada por aumento anormal da glicose no sangue – hiperglicemia. A glicose é a principal fonte de energia do organismo humano, porém quando em excesso, está associada a complicações, disfunções e insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. Pode resultar de defeitos de secreção e/ou ação da insulina envolvendo processos patogênicos específicos, por exemplo, destruição das células beta do pâncreas (produtoras de insulina), resistência à ação da insulina, distúrbios da secreção da insulina, entre outros⁶.

Os tipos de DM mais frequentes são o DM1, anteriormente conhecido como diabetes juvenil, que compreende cerca de 10% do total de casos, e o DM2, anteriormente conhecido como diabetes do adulto, que compreende cerca de 90% do total de casos³. Outro tipo de diabetes encontrado e cuja etiologia ainda não está esclarecida é o diabetes gestacional, que, em geral, é um estágio pré-clínico de diabetes, detectado no rastreamento pré-natal (Quadro 2).

Quadro 2. Descrição dos tipos de DM.

Categoria	Descrição
Diabetes mellitus Tipo 1 Conhecido como diabetes juvenil	Categorizado como insulino-dependente. O organismo produz pouco ou nenhuma insulina. Normalmente se inicia na infância ou adolescência, e se caracteriza por um déficit de insulina, devido à destruição das células beta do pâncreas por processos auto-imunes ou idiopáticos.
Diabetes mellitus tipo 2	Categorizado como não insulino-independente. O organismo produz insulina, mas parece haver uma diminuição na resposta dos receptores de glicose presentes no tecido periférico à insulina, levando ao fenômeno de resistência à insulina. As células betas do pâncreas aumentam a produção de insulina e, ao longo dos anos, a resistência à insulina acaba por levar as células betas à exaustão.
Diabetes gestacional	O organismo não consegue utilizar a insulina de maneira adequada durante a gravidez, o uso de insulina pode ou não ser necessário.
Outras diabetes	Condições menos comuns associadas a alterações genéticas, doenças do pâncreas, infecções, etc.

Fonte CADTH⁷

Neste informe serão incluídos pacientes portadores do DM2.

Informe insulinas análogas

Epidemiologia

O DM é comum e de incidência crescente, tornando-se a epidemia do século. Afeta atualmente cerca de 246 milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se que em 1995, atingia 4% da população adulta mundial e que, em 2025, alcançará a cifra de 5,4%. A maior parte desse aumento se dará em países em desenvolvimento, acentuando-se, nesses países, o padrão atual de concentração de casos na faixa etária de 45-64 anos⁸.

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se que o diabetes ocorria em cerca de 8% da população na faixa etária de 30 a 69 anos de idade, residente em áreas metropolitanas. Essa prevalência variava de 3% a 17% entre as faixas de 30-39 e de 60-69 anos. A prevalência da tolerância à glicose diminuída era igualmente de 8%, variando de 6 a 11% entre as mesmas faixas etárias⁸.

De acordo com o Vigitel⁹ (2007) - Sistema de Monitoramento de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas Não Transmissíveis - atualmente no Brasil a ocorrência média de diabetes na população adulta (acima de 18 anos) é de 5,2%, o que representa 6.399.187 de pessoas que confirmaram serem portadoras da doença. A prevalência aumenta com a idade: o DM acomete 18,6% da população com idade superior a 65 anos. O DM apresenta alta morbi-mortalidade, com perda importante na qualidade de vida. É uma das principais causas de mortalidade, insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira e doença cardiovascular. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou em 1997 que, após 15 anos de doença, 2% dos indivíduos acometidos estarão cegos e 10% terão deficiência visual grave. Além disso, estimou que, no mesmo período de doença, 30 a 45% terão algum grau de retinopatia, 10 a 20%, de nefropatia, 20 a 35%, de neuropatia e 10 a 25% terão desenvolvido doença cardiovascular⁷.

Mundialmente, os custos diretos para o atendimento ao diabetes variam de 2,5% a 15% dos gastos nacionais em saúde, dependendo da prevalência local de diabetes e da complexidade do tratamento disponível. Além dos custos financeiros, o diabetes acarreta também outros custos associados à dor, ansiedade, inconveniência e menor qualidade de vida que afeta doentes e suas famílias. O DM representa também carga adicional à sociedade, em decorrência da perda de produtividade no trabalho, aposentadoria precoce e mortalidade prematura⁷.

No Brasil, o DM e a hipertensão arterial são responsáveis pela primeira causa de mortalidade e de hospitalizações, de amputações de membros inferiores e representam ainda

Informe insulinas análogas

62,1% dos diagnósticos primários em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à diálise⁷.

Tratamento do DM tipo 2

O DM2 é uma doença crônica e a ênfase do tratamento deve ser evitar/administrar possíveis problemas relacionados à doença, ao longo ou curto prazo. O tratamento é baseado em cinco princípios básicos:

- Conscientização e educação do paciente, sem as quais não existe aderência.
- Alimentação e dieta adequada;
- Vida ativa, mais do que simplesmente exercícios.
- Medicamentos: hipoglicemiantes orais e insulina
- Monitoração dos níveis de glicose e hemoglobina glicada

Como o DM é uma doença evolutiva, com o decorrer dos anos quase todos os pacientes requerem tratamento farmacológico, muitos deles com insulina, uma vez que as células beta do pâncreas tendem a evoluir para um estado de falência parcial ou total ao longo dos anos.

Vários estudos têm demonstrado que o bom controle metabólico para o portador de DM1 ou DM2 diminui as complicações agudas e crônicas da doença. O controle glicêmico é o desfecho mais frequentemente avaliado em ensaios clínicos para a comparação dos tratamentos do DM, medido a partir da glicemia ou da dosagem da hemoglobina glicada. O termo genérico *hemoglobina glicada* (termo bioquimicamente correto) ou glicolisada (HbA1c ou A1C) refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base nas reações entre a hemoglobina normal, a hemoglobina A e alguns açúcares. No controle do DM a HbA1c é a mais importante e mais estudada, sendo sua medida referendada pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e pelo UK Prospective Diabets Study (UKPDS), instituições de referência nesse tema. O nível de hemoglobina glicada reflete a glicemia média de um indivíduo num período de três meses e é fundamental para avaliar o nível de controle glicêmico e a eficácia do tratamento administrado, pois os testes de glicemia mostram somente o nível glicêmico no momento do exame (Quadro 3).

As insulinas têm sido usadas para controlar os níveis glicêmicos, mantendo valores de HbA1c em faixa que permita retardar a progressão da doença; maximizar a qualidade de vida;

Informe insulinas análogas

prevenir emergências diabéticas; reduzir o risco de complicações micro e macrovasculares e minimizar os efeitos adversos do tratamento, principalmente os episódios de hipoglicemia.

Quadro 3 – Correlação entre níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e os níveis médios de glicemia dos três meses anteriores ao teste.

Nível de HbA 1C	Glicemia media (mg/dl)	Variação
5%	97	76-120
6%	126	100-152
7%	154	123-185
8%	183	147-217
9%	212	170-249
10%	240	193-282
11%	269	217-314
12%	298	240-347

Adaptado: Atualização sobre Hemoglobina Glicada para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes¹¹

Os valores normais de hemoglobina glicada, para pessoas sem DM, ficam entre 4% e 6%. Para pacientes com DM valores abaixo de 7% estão associados a controle adequado. Níveis acima de 7% estão associados a maior risco de complicações como doenças cardiovasculares, renais, dos nervos periféricos e dos olhos.

As opções terapêuticas tradicionalmente disponíveis podem promover o controle adequado, porém, aumentando o risco de hipoglicemia, que é uma das mais temíveis complicações agudas do DM. O medo desta complicação é considerado o maior obstáculo para o controle glicêmico com o tratamento insulínico intensivo. A hipoglicemia pode ter um efeito devastador na qualidade de vida do paciente, durante e após um evento. Além disto, as hipoglicemias repetidas podem levar a complicações neurológicas importantes. Nas últimas décadas, observou-se o surgimento de novas opções terapêuticas mais eficazes e seguras que as tradicionais. Nesse sentido, as insulinas análogas têm sido crescentemente indicadas no tratamento desses pacientes, porém, sem critérios padronizados.

Descrição da tecnologia

A insulina é indicada para todos os pacientes com DM1, bem como para pacientes com DM 2 que são incapazes de alcançar controle glicêmico adequado através de exercício, dieta e hipoglicemiantes orais. A principal função da insulina basal é regular a homeostase hepática da glicose no estado de jejum ou entre as refeições, mimetizando o que ocorre com a secreção fisiológica de insulina pelas células beta pancreáticas em indivíduos não diabéticos.

Informe insulinas análogas

As primeiras preparações de insulinas foram extraídas de animais. A partir daí grandes foram os avanços. Pelo uso da tecnologia do DNA recombinante iniciou-se a era das insulinas biosintéticas, análogas das insulinas humanas (lispro, aspart, glulisina, glargina e detemir). As insulinas análogas se dividem em dois tipos: de ação rápida e de longa duração.

O documento apresentado pela Sociedade Brasileira de Diabetes³ (SBD) traz dados atualizados sobre propriedades farmacocinéticas das diversas insulinas e de análogos de insulina, como agentes isolados ou em formulação, como apresentado a seguir:

Quadro 4. Propriedades farmacocinéticas das insulinas.

Insulina	Início da ação	Pico de ação	Duração do efeito terapêutico
Longa duração			
Glargina (Lantus®)	2-4 hs	Não apresenta	20-24 hs
Detemir (Levemir®)	1-3 hs	6-8 hs	18-22 hs
Ação Intermediária			
NPH	2-4 hs	4-10 hs s	10-18hs
Ação rápida			
Regular	0,5-1 h	2-3 hs	5-8 hs
Ação ultrarrápida			
Aasparte (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Pré-misturas			
70% NPH/30% regular	0,5-1 h	3-12 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPH/50% regular	0,5-1 h	2-12 hs (duplo)	10-16 hs
75% NPL/25% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPL/50% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
70% NPA/30% asparte	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs

NPH = protamina neutra hagedorn; NPL = protamina neutra lispro; NPA = protamina neutra asparte
Hahr, AJ. e Molitch, ME. Optimizing Insulin Therapy in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Dosing and Timing in the Outpatient Setting. Disease-a-Month 56:148-162, 2010.

Estão regulamentadas pela ANVISA e disponíveis no mercado quatro marcas de insulina NPH – InsunormN®, Novolin N®, Insuneon® e Hamolin® e duas insulinas de ação prolongada: insulina glargina – Lantus® e detemir - Levemir®. A farmacodinâmica e a farmacocinética das insulinas de ação prolongada são distintas, porém se assemelham pela maior previsibilidade em relação à NPH. Segue uma breve descrição das insulinas de interesse neste informe⁷:

Informe insulinas análogas

NPH (Neutral Protamine de Hagedorn) é a insulina exógena mais utilizada e prescrita a diabéticos insulino-dependentes, e é também o composto insulínico mais barato disponível no mercado.

Insulina glargina: insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana. É produzida pela substituição da aspargina na posição A21 da molécula de insulina humana pela glicina e pela adição de 2 moléculas de arginina na posição B30. Essa modificação reduz a solubilidade quando em contato com o pH do tecido subcutâneo e lentifica a absorção resultando num suprimento basal constante, assemelhando-se mais à insulina fisiológica. Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias.

Insulina detemir: é um análogo de insulina basal solúvel de longa ação com um perfil de ação uniforme com uma ação prolongada. É produzida pela remoção do aminoácido treonina da posição B30 e a adição de um ácido graxo (ácido mirístico) na posição B29. O perfil de ação de tempo é significativamente menos variável que insulina NPH e insulina glargina. A ação prolongada é mediada pela forte auto-associação das moléculas de insulina detemir no local da injeção e ligação de albumina pela cadeia lateral de ácido graxo. É mais vagarosamente distribuída para tecidos periféricos alvos comparado com insulina NPH. Esses mecanismos combinados fornecem um perfil de ação e absorção mais reproduzível dessa insulina comparado com insulina NPH. O efeito de diminuição de glicose sanguínea é causado pela absorção facilitada de glicose após ligação de insulina a receptores em células adiposas e musculares e pela inibição simultânea da liberação de glicose pelo fígado. A duração de ação é de até 24 horas dependendo da dose, proporcionando a oportunidade para administração de uma ou duas vezes ao dia.

OBJETIVO DO INFORME

Avaliar a evidência científica sobre a eficácia das insulinas ação prolongada – Iglar e Idet no tratamento de pacientes portadores de DM 2 comparada ao tratamento convencional (insulina NPH).

Informe insulinas análogas

MÉTODO

Estratégia de busca

Realizou-se uma busca nas bases de dados *MEDLINE*, *Pubmed*, *EMBASE*, *Cochrane Library*, *Tripdatabase* e *LILACS* e buscou-se de forma global em diversas fontes para localizar Avaliações Tecnológicas, Políticas de Cobertura e Avaliações Econômicas. Foram priorizados estudos do tipo RS (Revisão Sistemática) no período de 2000 a 2011 e ECR (Ensaio Clínico Randomizados) publicados em português, inglês e espanhol no período de 2008 a 2011, no intuito de atualizar a última RS identificada, publicada em 2010. As estratégias de busca utilizadas encontram-se no Quadro 5.

Quadro 5. Estratégia de busca.

BASE DE DADOS	TERMOS
Tripdatabase	Long acting insulin type 2 Diabetes
Cochrane Library	Long acting insulin type 2 Diabetes
Pubmed	((("insulin, long-acting"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "long-acting"[All Fields]) OR "long-acting insulin"[All Fields] OR ("long"[All Fields] AND "acting"[All Fields] AND "insulin"[All Fields]) OR "long acting insulin"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes type 2"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms])
EMBASE	long AND acting AND ('insulin'/exp OR insulin) AND glargine AND detemir AND type AND 2 AND ('diabetes'/exp OR diabetes) AND [2008-2011]
LILACS	Assunto: DM tipo 2; Tipo: Artigo; Aspecto clínico: Terapia; Tipo de Estudo: ECR; Assunto: Insulinas

Os critérios de inclusão dos estudos foram:

- População: pacientes adultos com DM tipo 2
- Intervenção: Insulinas de ação prolongada:glargina e detemir

Informe insulinas análogas

- Comparador: Insulina de ação intermediária (NPH)
- Desenho de estudo: RS, ECR, Avaliação Tecnológica, Avaliação Econômica, Políticas de Cobertura
- Idiomas: inglês, português ou espanhol
- Período: 2000 a 2011.

A avaliação da qualidade dos estudos foi feita com base nas recomendações do Manual para elaboração de pareceres técnico-científicos, do Ministério da Saúde¹² e encontram-se no Anexo 1.

RESULTADOS

Revisões sistemáticas

Foram identificadas 9 RS no período de 2000 a 2011, voltadas à avaliação de aspectos clínicos e econômicos das insulinas análogas em comparação à NPH. Como vários estudos incluíam insulinas análogas de ação rápida e ação prolongada, optou-se por incluir as 9 RS, extraindo somente os resultados pertinentes às insulinas de longa duração, as quais são objeto deste informe. Dois estudos são Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), elaboradas pelo National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS) e pelo Canadian Agency for Drugs And Technologies in Health (CADTH).

Os resultados das RS são apresentados no Quadro 6.

Informe insulinas análogas

QUADRO 6. Resultados das revisões sistemáticas incluídas sobre o uso de insulinas de longa duração no tratamento do DM tipo 2.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	DESFECHOS ANALISADOS	RESULTADOS	SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA
Waugh¹³ e col., 2010 (8)	Informe de ATS (RS e metanálise) do National Institute for Health Research (NIHR), UK. 5 RS que incluíram 14 ECR sobre IGlAr e 2 ECR sobre IDet. 2 RS identificadas tardiamente, cujos resultados foram apresentados resumidamente. 5 ECR que não haviam sido incluídos nas RS.	• Controle glicêmico (HbA1c)	A diferença (ponderada) entre as médias de HbA1c dos pacientes dos grupos Iglar e NPH e Idet e NPH foi: Iglar: WMD -0.00 (IC _{95%} -0.11 a 0.10) Idet: WMD 0.07 (IC _{95%} -0.03 a 0.18)	NS NS
		• Hipoglicemia	Severa: Não houve diferença significativa no risco de apresentar hipoglicemia severa entre os pacientes tratados com Iglar ou Idet quando comparados aos pacientes tratados com NPH.	NS
		-severa	Iglar: RR 0.82 (IC _{95%} 0.45 a 1.49)	NR
		-sintomática	Idet: RR 0.59 (IC _{95%} 0.15 a 2.24)	NR
		-noturna	Sintomática: Pacientes tratados com Iglar apresentaram menor risco de apresentar hipoglicemia sintomática em comparação à NPH.	NR
-em geral	Iglar: RR 0.80 (IC _{95%} 0.68 a 0.93)	Noturna: Pacientes tratados com Iglar e Idet apresentaram menor risco de apresentar hipoglicemia noturna em comparação à NPH	P<0.00001 P<0.00001	
Iglar: RR 0.54 (IC _{95%} 0.43 a 0.69)	Idet: RR 0.54 (IC _{95%} 0.24 a 0.68)			

Informe insulinas análogas

		<ul style="list-style-type: none"> • Ganho ou perda de peso 	<p>Em Geral: Pacientes tratados com Iglar e Idet apresentaram menor risco de apresentar hipoglicemia em geral, em comparação à NPH</p> <p>Iglar: RR 0.89 (IC_{95%}0.83 a 0.96)</p> <p>Idet: RR 0.68 (IC_{95%}0.54 a 0.86)</p> <p>O grupo de pacientes com Iglar ganhou 0.23 Kg a menos que o grupo com NPH. O grupo de pacientes com Idet ganhou 1.20 Kg a menos que o grupo com NPH.</p>	<p>P=0.002</p> <p>P=0.001</p> <p>NR</p>
<p>Limitações do estudo: Em relação às RS incluídas, os desfechos analisados de forma mais consistente são controle glicêmico e hipoglicemia. Para os demais, em geral, a análise estatística não é apresentada.</p>				
<p>Sumeet¹⁴ e col., 2009 (9).</p>	<p>RS e metanálise</p> <p>-68 ECR sobre Insulinas análogas de ação rápida e 49 ECR Iglar e Idet</p> <p>-17 ECR sobre Iglar Idet em pacientes com DM 2</p> <p>-1 ECR comparando Iglar com NPH e 3 comparando Idet com NPH (associado a hipoglicemiantes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Controle glicêmico (HbA1c) • Hipoglicemia Noturna 	<p>A diferença (ponderada) entre as médias de HbA1c dos pacientes dos grupos Iglar e NPH e Idet e NPH foi:</p> <p>Iglar: WMD 0.28 (IC_{95%} 0.07 a 0.49)</p> <p>Idet: WMD 0.13 (0.03 a 0.22)</p> <p>Não houve diferença significativa no número de pacientes com hipoglicemia noturna no grupo com Iglar comparado à NPH.</p> <p>Iglar: RR 0.78 (IC_{95%}0.62 a 0.98)</p> <p>Idet: RR 0.53 (IC_{95%}0.31 a 0.91)</p>	<p>NS</p> <p>NS</p> <p>NS</p>

Informe insulinas análogas

	orais) -Pacientes com DM1, DM2 e DM gestacional.	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos 	Os relatos sobre eventos adversos foram semelhantes nos grupos de pacientes que utilizaram insulinas de longa duração e NPH, com tendência a maior número de casos de reações à injeção no grupo das análogas.	NR
Limitações do estudo: O estudo incluiu várias situações clínicas (DM tipo1. DM tipo 2 e DM gestacional). adultos e crianças e vários regimes terapêuticos. Neste informe, foram incluídos somente os resultados de análises comparativas entre Iglar e Idet com NPH, o que reduziu o número de desfechos analisados.				
Horvath¹⁵ e col., 2009 (10)	RS e metanálise -7 ECR comparando Iglar com NPH -2 ECR comparando Idet com NPH (associado a hipoglicemiantes orais)	<ul style="list-style-type: none"> • Controle glicêmico (HbA1c) • Hipoglicemia -severa -sintomática -noturna -em geral 	A diferença (ponderada) entre as médias de HbA1c dos pacientes dos grupos Iglar e NPH e Idet e NPH foi: Iglar: WMD 0.1 (IC _{95%} -0.1 a 0.2) a favor da NPH Idet: WDM 0.1 (IC _{95%} 0.01 a 0.2) a favor da NPH Severa: Não houve diferença significativa no nº de pacientes com hipoglicemia no grupo com Iglar comparado à NPH. Iglar: RR 0.70 (IC _{95%} 0.40 a 1.23) Idet: RR 0.50 (IC _{95%} 0.18 a 1.38) Sintomática: O RR foi 0.84 (IC _{95%} 0.75 a 0.95) a favor da Iglar e RR 0.56 (IC _{95%} 0.43 a 0.74) a favor da Idet Noturna: O RR foi 0.66 (IC _{95%} 0.55 a 0.80) a favor da Iglar e RR 0.63 (IC _{95%} 0.52 a 0.76) a favor da Idet	p=0.49 p=0.03 NS p=0.18 p=0.005 p<0.001 p<0.0001 p<0.00001

Informe insulinas análogas

		<ul style="list-style-type: none"> • Ganho de peso • Complicações • Qualidade de vida 	<p>Em geral: O RR foi 0.82 (IC95%0.74 a 0.90) a favor da Idet</p> <p>A diferença de ganho de peso entre Idet e NPH variou de -0.8 a -1.6 Kg</p> <p>Não houve disponibilidade de informações suficiente para a análise desses desfechos. Os autores relataram a possibilidade de um efeito diferencial da insulina glargina no desenvolvimento de edema macular, sugerindo que esse poderia ser uma questão a ser considerada em estudos futuros.</p> <p>Nenhum estudo sobre qualidade de vida foi identificado. Um estudo mostrou maior satisfação com o tratamento entre pacientes que utilizaram a insulina glargina.</p>	<p>p<0.0001</p> <p>P<0.05</p> <p>NR</p> <p>NR</p> <p>NR</p>
Limitações do estudo: NSA				
<p>Monami¹⁶ e col., 2008 (11)</p>	<p>RS e metanálise</p> <p>-14 ECR comparando Iglar ou I Det com NPH (incluindo ou não o uso de hipoglicemiantes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Controle glicêmico (HbA1c) • Hipoglicemia 	<p>HbA1c com insulinas análogas no final do seguimento: 7.6%</p> <p>HbA1c com NPH no final do seguimento: 7.6%</p> <p>Iglar e Idet estiveram associadas com menor risco de hipoglicemia noturna (OR=0.46 [0.38 a 0.55]) e sintomática (OR=0.69 [0.60 a 0.80])</p>	<p>NS</p> <p>P<0.01</p>

Informe insulinas análogas

	orais)	-sintomática -noturna • Ganho de peso, segundo índice de massa corporal (IMC)	Idet esteve associada a menor ganho de peso quando comparada à NPH; Iglar não mostrou essa associação.	NR
Limitações do estudo: NSA				
Bazzano¹⁷ e col., 2008 (12)	RS e matanálise	• Controle glicêmico HbA1c	A média final (DP) da HbA1c foi 7.6% (0.9) para Iglar e 7,7% (0.9) para NPH. A diferença média na HbA1c foi 0.08 (IC _{95%} -0.04 a 0.21) a favor da Iglar	NS
	-12 ECR comparando Iglar ou I Det com NPH	• Glicemia de jejum	A diferença média da glicemia de jejum (mmol/l) foi 0.21 (IC _{95%} -0.02 a 0.45) a favor da Iglar	NS
		• Ganho de peso	Os pacientes com NPH tiveram menor ganho de peso comparado à Iglar (-0.27 [-0.5444 a 0.004] em pacientes com IMC ≤ 28.6 e -0.383 [-0.801 a 0.034] em pacientes com IMC>28.6)	NR
		• Hipoglicemia	O percentual de pacientes que apresentaram hipoglicemia foi superior no grupo NPH comparado à glargina: Em geral: 58.95% (NPH) X 53.01% (glargina) Sintomática: 51.4% (NPH) X 42.8% (glargina) Noturna: 33.25%(NPH) X 19.1%(glargina) Severa: 2.5% (NPH) X 1.4% (glargina)	P=0.0003 P<0.0001 P<0.0001 P=0.07

Informe insulinas análogas

		-noturna	Noturna: Iglar 15% a 26.5% NPH 27% a 35.5%	outro NS P<0.05 um estudo e NS em outro
Limitações do estudo: Há declaração de conflito de interesses: o trabalho foi financiado pela Sanofi-Aventis.				
Warren²⁰ e col., 2004 (15)	Revisão sistemática -19 ECR (para 13 deles somente o resumo estava disponível) -Dos 6 ECR completos, 5 eram com pacientes diabéticos tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Controle glicêmico: HbA1c e glicemia de jejum • Hipoglicemia -noturna -sintomática	Um estudo relatou diferenças não significantes entre os grupos de insulinas análogas e NPH. Dois estudos relataram diferenças não significantes entre os grupos de insulinas análogas e NPH. A variação no % de pacientes que relataram episódios de hipoglicemia foi: Noturna: Iglar: 6.6% a 17.3% : NPH 10.4% a 31.3% Sintomática: Iglar 15.4% a 35%; NPH 27.1% a 43.7%	NR NR P<0.05 um estudo e NS em outro Idem
Wang²¹ e col., 2003 (16)	Revisão sistemática -14 ECR 8 ECR com pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Controle glicêmico HbA1c 	5 dos 7 ECR analisados na íntegra não encontraram diferenças entre os dois grupos. Dois estudos encontraram diferenças significantes. Nos estudos analisados, Iglar mostrou eficácia na redução da glicemia de jejum quando comparada à NPH. A variação no percentual de pacientes que relataram episódios de hipoglicemia foi:	NS P<0.05 p<0.001

Informe insulinas análogas

	diabéticos tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia de jejum • Hipoglicemia <p>-Mais de 1 episódio -Noturna -Sintomática -Severa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganho de peso • Qualidade de vida 	<p>Mais de 1 episódio :Iglar 46.2% ;NPH 60.4%</p> <p>Noturna: Iglar 15.4% a 31.3% ;NPH 27.1% a 40.2%</p> <p>Sintomática: Iglar 17.3% a 61.4% ; NPH 31.3% a 66.8%</p> <p>Severa: Iglar 6.6% ;NPH 10.4%</p> <p>Iglar: +0.4 Kg ; NPH: +1.4 Kg</p> <p>Os autores relatam dois ECR que avaliam o grau de satisfação dos pacientes com os tratamentos (NPH e Iglar). Um deles utilizou o Questionário sobre Satisfação e Bem Estar com o tratamento para DM. Os dois apresentaram resultados favoráveis à Iglar.</p>	<p>p=0.048</p> <p>NS um estudo e p=0.014 outro</p> <p>NS um estudo e p=0.02 outro</p> <p>NS</p> <p>P<0.001</p> <p>P<0.001</p> <p>P<0.01</p>
<p>Limitações do estudo: Os autores referem que os estudos primários tinham pouco poder estatístico para detectar diferenças entre os tratamentos.</p>				
<p>WMD=Diferença de Médias Ponderada (refere-se à diferença entre as médias de HbA1c dos pacientes dos grupos das insulinas análogas e NPH, dando maior peso aos estudos que fornecem mais informações sobre o efeito do tratamento); OR-Odds Ratio; RR=Risco Relativo; IC=Intervalo de Confiança; NS=Não Significante; NR= Não relatada; Iglar-Insulina glargina; IDet: Insulina detemir; IMC Índice de Massa Corporal</p>				

Informe insulinas análogas

Waught¹³ e col. (2010) conduziram um informe de Avaliação Tecnológica sobre o manejo do DM tipo 2 com o intuito de atualizar o informe do NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence), publicado em maio de 2008. Foram incluídos quatro grupos de medicamentos utilizados no tratamento do DM tipo 2, dentre eles, as insulinas de longa duração (glargina e detemir). O informe incluiu cinco revisões sistemáticas, que por sua vez incluíram pelo menos um ensaio clínico randomizado de seguimento de pacientes por pelo menos 12 semanas: Duckworth¹⁹ et al. (2007), Wang²¹ (2003), Horvath¹⁵ et al. (2007), que se tratava de uma revisão Cochrane; Warren²⁰ et al. (2004) e Tran¹⁸ et al. (2007). Essas revisões contemplaram 14 ECR sobre insulina glargina e 2 ECR sobre insulina detemir. Meta-análises foram realizadas usando o Cochrane Review Manager software (RevMan) e os desfechos analisados foram: controle glicêmico, refletido pela hemoglobina glicada (HbA1c), episódios de hipoglicemia, alterações no peso, eventos adversos, a qualidade de vida e custos. Os dados foram resumidos para variáveis contínuas (por exemplo, HbA1c, mudança de peso) como WDM (diferença de médias ponderadas) com IC95%, utilizando o método de variância inversa e uma modelo de efeitos aleatórios. Para variáveis dicotômicas (hipoglicemia), os dados foram expressos em relação aos riscos com IC de 95%. Em relação ao controle glicêmico, não houve diferença no nível de HbA1c entre glargina e NPH. No tocante à hipoglicemia não houve diferença na frequência de hipoglicemia severa entre os análogos e NPH, mas, sobretudo a hipoglicemia noturna foi menos freqüente com as insulinas de longa duração. As meta-análises mostraram que aqueles que utilizaram a insulina glargina tiveram ganho de peso um pouco menor do que aqueles em NPH, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Em relação à insulina detemir, a diferença era um pouco maior (1,2 kg; 95% CI -1,6 a -0,8).

Sumeet¹⁴ e col. (2009) realizaram uma ampla revisão sobre os efeitos das insulinas de ação rápida e de longa duração, em comparação à NPH. Foram incluídos 68 ensaios clínicos controlados sobre insulinas de ação rápida e 49 ensaios sobre insulinas de ação prolongada, sendo que neste informe foram extraídos somente os resultados relativos à comparação das insulinas glargina e detemir com a insulina NPH. Os autores não identificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que utilizaram insulinas análogas e NPH em relação aos desfechos analisados (hemoglobina glicada e episódios de hipoglicemia noturna).

Informe insulinas análogas

Horvarth¹⁵ e col.(2008) incluíram em sua revisão sistemática seis estudos comparando a insulina glargina à insulina NPH e dois estudos comparando a insulina detemir com a insulina NPH. Nesses ensaios, com duração entre 24 a 52 semanas, 1715 pacientes foram randomizados para insulina glargina e 578 pacientes a insulina detemir. O controle metabólico, medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c) e os efeitos adversos não diferiram clinicamente de forma relevante entre os grupos de tratamento. Porém, diferenças a favor das insulinas análogas foram identificadas em relação às frequências de hipoglicemia sintomática, em geral e noturna.

O estudo de **Monami¹⁶ e col. (2008)** incluiu 14 ensaios clínicos randomizados (ECRs) com uma duração superior a 12 semanas, comparando insulinas análogas de ação prolongada (glargina ou detemir) com a insulina NPH em diabéticos tipo 2. Dados sobre HbA1c e IMC (Índice de Massa Corporal) no final do seguimento e incidência de vários tipos de hipoglicemia foram analisados. Análogos de longa duração não produziram qualquer melhoria significativa da HbA1c, em comparação com NPH. Ao analisar o efeito de análogos de longa duração sobre o peso corporal, a insulina detemir foi associada com um ganho de peso significativamente menor do que a insulina humana. Ambas, glargina e detemir, foram associadas com um risco reduzido de hipoglicemia noturna e sintomática.

Bazzano¹⁷ e col. (2008) analisaram sistematicamente as evidências sobre a segurança e eficácia das insulinas NPH e glargina no manejo do DM tipo 2, a partir de ensaios clínicos randomizados (ECR). Dados de 4385 pacientes participantes de 12 ECR foram incluídos na meta-análise, analisando desfechos relacionados ao controle glicêmico, ganho de peso e hipoglicemia. Não foram identificadas diferenças significativas em relação à glicemia de jejum e HbA1c entre os grupos NPH e glargina. Os pacientes no grupo da insulina glargina apresentaram menos episódios de hipoglicemia (em geral, sintomática e noturna) e as diferenças entre os grupos foram estatisticamente significativas. Por outro lado, os pacientes no grupo da insulina NPH apresentaram menor ganho de peso, quando comparados ao grupo da insulina glargina.

Tran¹⁸ e col. (2007) conduziram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar aspectos clínicos e económicos do uso de análogos de longa duração para o tratamento do DM, comparando insulinas análogas e NPH. Um total de 34 ensaios clínicos randomizados

Informe insulinas análogas

foram elegíveis para a revisão, sendo 23 ensaios de pacientes com DM tipo 1 e 11 ensaios em DM tipo 2. A evidência disponível sugere que as insulinas de ação prolongada não demonstraram diferenças clinicamente importantes na hemoglobina glicada, um marcador amplamente utilizada no controle glicêmico no DM tipo 1 e 2. A insulina glargina reduziu o risco de hipoglicemia noturna, mas o mesmo não ocorreu em relação à hipoglicemia severa em pacientes com DM tipo 2.

Duckworth¹⁹ & Davis (2007) realizaram uma revisão sistemática incluindo 8 ensaios clínicos randomizados, conduzidos na Europa e Estados Unidos, variando entre 4 a 52 semanas. Os estudos foram comparados em relação aos desenhos, parâmetros de eficácia primários e secundários, HbA1c, glicemia de jejum e incidência de hipoglicemia. Todos os estudos compararam a insulina glargina com insulina NPH uma ou duas vezes isoladamente ou em conjunto com hipoglicemiantes orais em pacientes com DM tipo 2. Os autores concluíram que, com base nas evidências científicas, a eficácia da insulina glargina é semelhante à NPH no tocante ao controle glicêmico. Porém, a insulina glargina teve associação estatisticamente significativa com menos episódios de hipoglicemia, especialmente a hipoglicemia noturna.

Warren²⁰ et al. (2004) analisaram o uso de insulina glargina no tocante a aspectos clínicos e económicos. Foram identificados 19 estudos, mas relatórios completos estavam disponíveis apenas para seis. Em relação ao DM tipo 2, não houve evidências de que insulina glargina é mais eficaz do que NPH na redução da glicemia de jejum ou HbA1c. Evidências para o controle da hipoglicemia foram controversas, sem evidências conclusivas de que a insulina glargina é superior à NPH no controle da hipoglicemia sintomática, hipoglicemia grave ou noturna.

Wan²¹ e col. (2003) conduziram uma revisão sistemática incluindo 14 ECR realizados na Europa e Estados Unidos com mais de 100 pacientes e com duração entre 4 e 52 semanas, comparando insulina glargina com insulina NPH em pacientes portadores de DM tipo 2. Os autores relatam que os estudos primários tinham amostras pequenas, com pouco poder estatístico para identificar diferenças em relação à HbA1c, além de apresentarem vários problemas metodológicos. Nesse contexto, a insulina glargina pareceu reduzir os níveis da

Informe insulinas análogas

glicemia de jejum quando comparada à NPH, sem promover reduções significativas na HbA1c. Os achados relacionados à hipoglicemia e ganho de peso variaram de estudo para estudo, com indícios de melhores resultados da insulina glargina em relação a episódios de hipoglicemia noturna. Os pacientes relataram maior satisfação com o tratamento utilizando insulina glargina, porém o custo desse tratamento é o dobro daquele com insulina NPH.

Ensaio Clínico Randomizado

Na atualização da busca não foram identificados novos ECR, publicados posteriormente à RS de Waugh¹³ e col.(2010).

Políticas de cobertura, guidelines e pareceres de sociedades

Os principais resultados obtidos a partir da busca por políticas de cobertura são apresentados no Quadro 7. Verificou-se que na Inglaterra e Estados Unidos (que adotam as recomendações do NICE^{22,23}) as insulinas análogas de longa duração são indicadas para pacientes insulinizados que apresentam episódios de hipoglicemia ou que apresentam dificuldades para a administração da insulina NPH. No Uruguai o Fundo Nacional de Recursos²⁵ cobre financeiramente as insulinas glargina e detemir nos casos de pacientes insulinizados, com boa adesão ao tratamento e que apresentam controle glicêmico pobre, episódios de hipoglicemia ou resposta imunológica à NPH. A Agência Canadense de Avaliação de Medicamentos e Tecnologias¹³ recomenda as insulinas de longa duração para pacientes que apresentam hipoglicemia noturna. Segundo informe do IECS²⁶ as insulinas de longa duração não são cobertas no Canadá e na Austrália não recomendam a utilização das insulinas de longa duração para DM2. No relatório da Sociedade Brasileira de Diabetes³ (2011) há indicação para utilização das insulinas de longa duração em pacientes que apresentem oscilações importantes de suas glicemias diárias ou que apresentem episódios de hipoglicemia noturna. Porém, conforme exposto acima, o SUS não inclui as insulinas de longa duração na relação de medicamentos disponíveis ao tratamento do DM no Brasil. Vale ressaltar que alguns estados no Brasil já estabeleceram critérios de inclusão e exclusão para cobertura de insulinas análogas:DF,PR,MG,BAeRS.

Informe insulinas análogas

Quadro 7. Principais resultados da pesquisa sobre políticas de cobertura.

Fonte	País	Ano	Recomendação
NICE Clinical Guideline ^{22,23}	Inglaterra e País de Gales	2009	<p>Nos casos onde há indicação para uso de insulina:</p> <ul style="list-style-type: none">- Começar com a insulina humana NPH (uma vez à noite ou duas vezes ao dia, conforme a necessidade);- Considerar, como uma alternativa, a utilização de insulinas análogas, de ação prolongada (insulina detemir, insulina glargina) se:<ul style="list-style-type: none">• a pessoa precisa da ajuda de um cuidador ou profissional de saúde para aplicar a insulina, necessitando de uma longa ação; nesses casos, os análogo da insulina (insulina detemir, insulina glargina) reduziram a frequência de injeções de duas para uma vez ao dia.• o estilo de vida da pessoa é limitado por recorrentes episódios de hipoglicemia sintomática.• a pessoa precisa de duas doses diárias de injeções de insulina NPH em combinação com hipoglicemiantes orais• a pessoa não pode usar o dispositivo para injetar a insulina NPH.
The National Guideline Clearinghouse (NGC) / Aberdeen Health Technology Assessment Group (AHTAG) / National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions - National Government Agency (NCC-CC) ²⁴	USA	2009	<p>Considerar a mudança da NPH para um análogo de insulina de ação prolongada (insulina detemir, insulina glargina) em pessoas:</p> <ul style="list-style-type: none">• que não atingem o controle glicêmico (HbA1c) devido a hipoglicemia significativa, ou• que experimentam episódios de hipoglicemia independentemente do nível de HbA1c alcançado, ou• que não podem usar o dispositivo necessário para injetar insulina NPH, mas que poderiam administrar sua própria insulina de forma segura e com precisão se uma mudança para um análogo de insulina de ação prolongada fosse feita, ou• que precisam de ajuda de um cuidador ou profissional de saúde para administrar injeções de insulina e para quem a mudança para um análogo de insulina de longa ação reduziria o número de injeções diárias.

Informe insulinas análogas

Fonte	País	Ano	Recomendação
Fundo Nacional de Recursos ²⁵	Uruguai	2009	O FNR cobre financeiramente a insulina glargina e a insulina detemir para o tratamento de Diabetes Mellitus (pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 e Diabetes Mellitus Tipo 2 totalmente insulinizados, que mantêm boa adesão ao tratamento e atendem os seguintes critérios adicionais: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamento intensificado com insulina 2. Controle glicêmico pobre persistente 3. Hipoglicemia grave 4. Resposta imunológica à insulina NPH.
Sociedade Brasileira de Diabetes ³	Brasil	2011	Os análogos de insulina de longa duração podem ser utilizados como insulina basal em pacientes com condições clínicas especiais. Tornam-se indicados para pacientes com DM1 (e DM2 em fases mais avançadas, insulino-pênicas) que apresentem oscilações importantes de suas glicemias diárias, com alternância de episódios de hipo e hiperglicemias, já que essas oscilações, além dos riscos inerentes associados, são importantes fatores de diminuição da qualidade de vida. Outra indicação é para pacientes que apresentem episódios de hipoglicemia noturna, que são causa de grande estresse para o paciente e seus familiares, pois esses análogos comprovadamente diminuem os episódios de hipoglicemia noturna.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ⁸	Canadá	2007	<ul style="list-style-type: none"> • Análogos de insulina de ação prolongada não demonstraram qualquer impacto sobre o controle glicêmico em pacientes com DM tipo 1 e 2. • A evidência sugere que a Iglar pode reduzir o risco de hipoglicemia noturna (mas não severa). IDET não demonstrou reduzir o risco de hipoglicemia grave e noturna em DM tipo 2.
Instituto de Efectividad Clínica Y Sanitaria (IECS) ²⁶	Argentina	2007	Nesse informe há relato de que as insulina detemir não é coberta pelos sistemas de saúde do Canadá e que na Austrália a recomendação se restringe a pacientes com DM1.

Informe insulinas análogas

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados eletrônicas: Medline via pubmed, Cochrane e Tripdatabase. O objetivo foi identificar revisões sistemáticas, meta-análises, normas de orientação clínica (guidelines) e estudos que analisaram a relação de custo-efetividade entre as insulinas Iglar e Idet comparadas com a NPH em pacientes com DM2. Foram consideradas como avaliação econômica as análises de custo-efetividade e custo-benefício. A ênfase foi nos estudos que apresentaram resultados de avaliação econômica expressos em anos de vida ajustados pela qualidade (QUALY) e nos custos da droga para o tratamento.

O corte da busca se deu a partir da data do estudo realizado pela Agência Canadense de Medicamentos em Saúde (CADTH⁸). Dentre os estudos avaliados foram identificados estudos patrocinados pela indústria farmacêutica. Nesses estudos os resultados apontaram melhor custo-efetividade para as insulinas análogas de longa duração. Os resultados das avaliações econômicas são descritos a seguir:

1-Brandle²⁸ (2007): Estudo realizado na Suíça. O estudo foi uma simulação de possibilidade de eventos adversos e suas implicações econômicas no uso de Iglar versus NPH em uma população estimada de 10.000 pacientes diabéticos num período de 10 anos. Os melhores níveis de HbA1c com a Iglar resultou em diminuição de custos por complicações cardiovasculares e morte e refletiu numa melhor qualidade de vida variando de QUALY 0,37 (pior caso) a QUALY 0,128 (melhor caso).

2- Tunis²⁹ (2009): Estudo realizado no Canadá. Como o anterior também foi uma simulação comparando os possíveis eventos adversos e suas implicações econômicas no uso de Idet versus NPH. Foi observada redução de complicações com o uso de Idet resultando em custo efetividade de \$CAN 18,677/Qualy. A média de custos diretos foi de \$CAN74.919 da Idet para 69.230 para a NPH e QUALY aumentada em 0,305 anos.

Informe insulinas análogas

3-**Cameron³⁰ (2009)**: Compara o uso de Iglar e Idet com NPH. No tratamento de DM2 a IGLAR em comparação com NPH foi mais efetiva, mas apresentou maior custo. Teve um custo adicional de 642,994 \$Can/QUALY. A Idet apresentou também custo superior a NPH, mas foi menos efetiva. Apresentou custo efetividade de 50.000 \$Can/QUALY.

4-**CADTH⁸ (2007)**: Revisão Sistemática. Os estudos existentes são baseados em simulações não comprovadas sobre os benefícios da terapia com análogos de longa duração ao longo prazo, fazendo com que os argumentos econômicos sejam limitados. Como o financiamento de insulinas de longa duração requerem um investimento significativo, para decisões de financiamento é necessária maior evidência econômica. Os autores sugerem a realização de um estudo de longo prazo para determinar o custo-efetividade das insulinas de longa duração.

5- **NICE^{22,23} (2009)**. Não existem diferenças claras entre insulinas de longa duração Iglar e Idet e NPH. Nos estudos avaliados não foram apresentadas informações relacionadas à qualidade de vida que pudessem embasar alguma conclusão.

6- **Ruiz²⁷ (2009)**: Espanha. Revisão sistemática envolvendo todas as insulinas. Na comparação entre Iglar e Idet os resultados não foram conclusivos. Não existem claras diferenças e não existem dados para recomendar uma opção com base na efetividade do fármaco.

7- **IECS²⁶ (2007)**: O custo da Idet é similar a Iglar. Quando comparado com a NPH a diferença de custos, em unidade é 53% superior para as insulinas análogas. Concluem que não há evidência que respalde o uso rotineiro de insulinas análogas

Em dezembro de 2010 o Ministério da Saúde apresentou o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde⁴ (BRATS) sobre Iglar e Idet no controle da DM1, onde os custos das três insulinas foram analisados. Para a base de cálculo foram considerados o

Informe insulinas análogas

menor preço aprovado pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e a dose estabelecida para um paciente adulto de 70 Kg. Cameron³⁰ também apresentou o custo financeiro no Canadá, mas não esclarece os critérios de dose utilizados.

No Quadro 8 estão apresentados os custos das insulinas extraídos dos estudos do BRATS⁴, Cameron³⁰ e IECS²⁶. No Quadro 9 está apresentada a diferença percentual de custo entre os tratamentos.

Quadro 8. Apresentação de Custos das insulinas NPH, Glargina e Determir no Brasil, Canadá e Argentina.

Insulina	Brasil - BRATS		Canadá - Cameron		IECS	
	**Dose media dia UI/Kg/dia	Media custo mês R\$	**Dose media dia UI/Kg/dia	Media custo mês CAN \$	Dose inicial	**Custo mês \$
NPH	0,34	23,30*	0,75	44,70	0,5-1,0	\$ 145
IGLAR	0,28	136,88	0,53	97,20	0,5-1,0	\$ 460
IDET	0,28	102,52	0,53	106,20	0,51,0	\$ 460

* média dos valores das 4 apresentações no Brasil ** Valores extraídos dos estudos

Quadro 9. Diferença percentual no custo do tratamento as diferentes insulinas IGLar e IDet em comparação com a NPH no Brasil e Canadá e Argentina.

Diferença entre tratamento	Brasil	Canadá	Argentina
Glargina x NPH	587%	217%	317%
Determir x NPH	430%	237%	317%

A análise desses resultados evidencia que os custos para o tratamento com as insulinas análogas de longa duração Iglar e Idet é significativamente superior ao tratamento convencional com NPH, no Brasil, Canadá e Argentina. Embora os demais

Informe insulinas análogas

estudos não apresentem valores monetários para comparação, a questão do custo é sempre mencionada e reflete realidades similares.

CONCLUSÕES

1. Analisando-se as evidências disponíveis, as insulinas de longa duração não se mostraram superiores à NPH em relação ao controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c); mostraram-se mais eficazes em relação à NPH na redução de episódios de hipoglicemia noturna e hipoglicemia em geral, em pacientes utilizando tanto a Iglar quanto a Idet, mas o mesmo não se observou em relação à hipoglicemia severa; as alterações no ganho de peso não foram analisadas em muitos estudos, mas houve uma tendência a menor ganho de peso com as insulinas de longa duração.
2. Os resultados de custo efetividade/QUALY não foram conclusivos porque os estudos de simulação se basearam em projeções de longo prazo, mas os ensaios que serviram de base foram de curta duração com uma população seletiva que pode ser muito diferente do mundo real, portanto novos estudos precisam ser delineados para comprovação do custo-efetividade das insulinas análogas comparadas com a NPH;
3. O custo de tratamento das insulinas análogas foi superior a NPH nos estudos que apresentaram a relação de custos, o que deve ser levado em consideração para a definição de uma política de cobertura.

Considerando que os recursos financeiros na saúde são escassos e à luz da crescente prevalência de DM2, há necessidade de se estabelecer critérios bem definidos para uso das insulinas análogas, com base nas evidências disponíveis.

Informe insulinas análogas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/content/cidadao_estrutura_coordenadorias_ccties.mmp. [Acessado em 08/05/2011]
2. Chieffi AL, Barata RCB. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. Rev Saúde Pública 2010;44(3):421-429.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes Mellitus. Revisão sobre análogos de insulina: indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde. Posicionamento Oficial SBD nº 01/2011. Fevereiro de 2011
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS): Insulina glargina e insulina detemir no controle da diabetes mellitus tipo 1; Ano V nº 13, Dezembro de 2010. 2010. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2010_n13.pdf. [Acessado em 10/05/2011].
5. BRASIL. Lei nº 11.347, de 27 de setembro de 2006. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos e materiais necessários à sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Lei/L11347.htm [Acessado em 10/10/2011].
- 6- BRASIL. Ministério da Saúde. Política de atenção ao diabetes no SUS. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=29794&janela=1
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Long-Acting Insulin Analogues for The Treatment of Diabetes Mellitus : Meta-Analyse of Clinical outcomes – Update of CADTH Technology Report nº 92 . Volume 2 issue 1. Março 2008.
- 8 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2006. 64 p. il. – (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/abcd16.pdf> [Acessado em 10/10/2011].
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel2007 disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vigitel2007_final_web.pdf . Acessado em 20.10.2011

Informe insulinas análogas

10. Sociedade Brasileira de Diabetes Mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2006 Disponível em: www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf . Acessado em 20.10.2011
11. Sociedade Brasileira de Diabetes Mellitus. Atualização sobre Hemoglobina Glicada para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes. Aspectos clínicos e laboratoriais. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1C São Paulo 2009. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/502_posicionamentos_SBD_3_jan09.pdf. Acessado em 20.10.2011.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. rev. e ampl. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 62 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
13. .Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S.. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Jul;14(36):1-248.
- 14.Sumeet RS, Fida A, Avtar L, Changhua Yu, Zemin B, Heather B. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(4):385-97.
- 15.Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18 (2): CD005613.
- 16.Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 81(2): 184–189.
17. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetic Medicine* 2008; 25(8): 924-932.
18. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
- 19.Duckworth W, Davis SN. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. *J Diabetes Complications*. 2007;21:196–204

Informe insulinas análogas

20. Warren E, Weartheley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of long acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess.* 2004; 8(45) 1-57.
21. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin Glargine: a systematic review of a long acting insulin analogue. *Clinical Therapeutics.* 2003; 25(6): 1541–1577.
22. NICE Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66NICEGuideline.pdf> [Acessado em 20/09/2011]
23. NICE Type 2 diabetes: newer agentes. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87ShortGuideline.pdf> [Acessado em 20/09/2011]
24. The National Guideline Clearinghouse (NGC) /Aberdeen Health Technology Assessment Group (AHTAG) /National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions – National Government Agency (NCC-CC). Disponível em: <http://www.guideline.gov>. [Acessado em 27/11/2011].
25. Fondo Nacional de Recursos. Diabetes Mellitus tipo 2. Guía de Intervenciones em El Primer Nivel de Atención. Disponível em : <http://www.fnr.gub.uy/acta-0202-del-190209>. . [Acessado em 27/11/2011].
26. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). Insulina detemir para El manejo de pacientes com diabetes. Documentos de evaluación de tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida nº 105. Buenos Aires, Argentina, Junio 2007.
27. ESPAÑA. CatSalut y La Universidad Pompeu Fabra a través del Centre de Recerca en Economía de la Salut. Ruiz AJG et al. Revisión Sistemática de evaluaciones económicas de los nuevos medicamentos para el control de la glucosa em diabetes mellitus tipo e marecializados em España . Disponível em: http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/CAEIP/diabetes_informe_junio2010_e_s.pdf
28. Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(3):217-230.
29. Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JI, Kapor J, Yale JF, Groleau D. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(5): 1273-1284.

Informe insulinas análogas

30. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ. 2009; 180 (4): 400-407.

Informe insulinas análogas

Anexo 1.

Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas

	Waugh (2010)	Sumeet (2009)	Horvarth (2009)	Monami (2008)	Bazzano (2008)	Tran (2007)	Duckworth (2006)	Warren (2004)	Wang (2003)
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	++	++	++	++	++	++	++	++	++
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	++	+	++	++	++	++	+	+	+
Os estudos primários apresentavam alta qualidade metodológica?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Qual a precisão dos resultados?	++	++	++	+	++	++	+	-	++
Todos os desfechos importantes foram considerados?	++	+	++	+	+	+	+	+	++
Avaliação da qualidade: ++(boa); + (razoável) ou – (ruim)									

Adaptado de GUYATT, G.; RENNIE, D. *Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências*. Porto Alegre: Artmed, 2006. Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. rev. e ampl. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009.

Informe insulinas análogas
