



São Paulo, 30 de setembro de 2022.

## Anexo

### Resposta à consulta pública sobre a incorporação de análogos de insulina de ação longa

#### Visão geral clínica

O termo diabetes mellitus (DM) descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica associada a distúrbios do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Estima-se que cerca de 9% da população brasileira seja acometida por diabetes mellitus, sendo que de 5 a 10% destes apresentam o diabetes mellitus do tipo 1 (DM1), correspondendo a mais de 92 mil pessoas se avaliarmos apenas a população abaixo de 20 anos (1). A abordagem ideal dos pacientes com DM1 preconiza a combinação de estratégias como suporte em educação, incorporação de hábitos alimentares e de atividade física associados à um esquema diário de monitorização glicêmica e múltiplas injeções de insulina por toda a vida para a manutenção de seus níveis glicêmicos dentro limites da normalidade, tanto para melhorar os sintomas da diabetes, bem como para prevenir ou retardar complicações de longo prazo, que geram altos custos para o sistema de saúde, além de impactar a qualidade e a expectativa de vida desta parcela da população.

Durante o acompanhamento, além do reforço da importância da adesão às ações não-medicamentosas, deve ser realizado o ajuste da terapia de forma individualizada com o objetivo de manter o controle glicêmico dentro da faixa, evitando-se oscilações para valores abaixo ou acima das taxas recomendadas. Por isso, os principais parâmetros para o ajuste de conduta são os relatórios de monitorização glicêmica e a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), exame que estima a média de glicemia dos últimos 3 a 4 meses.

Atualmente, a utilização da estratégia de controle da doença baseada apenas nos níveis de HbA1c têm sido debatidas. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2), deve-se ser cauteloso na interpretação de um resultado de teste de HbA1c pois, por se tratar de um parâmetro com tendência central, o valor obtido de um teste de HbA1c tanto pode significar um controle glicêmico efetivamente normalizado, com os valores glicêmicos variando pouco ao redor de uma média, como pode resultar de amplas variações dos valores glicêmicos, com alternância de episódio de hipo e hiperglicemias. Por esta razão, defende-se que um bom controle glicêmico não se sustenta quando a tríplice intervenção de monitorização adequada, educação continuada e intervenção farmacológica efetiva não for implementada com sucesso.

Além disso, fatores como avaliação de variabilidade glicêmica, redução de hipoglicemia e de complicações devem ser considerados nesta estratégia.

Outro aspecto importante com relação ao controle glicêmico parte dos ensinamentos de grandes estudos clínicos populacionais, principalmente o que demonstrou o Estudo EDIC, que avaliou o resultado de longo prazo de mais de 10 anos após uma intervenção intensiva comparada à intervenção conservadora do diabetes, realizada no Estudo DCCT. Um dos fatos que se revelou mostrava que indivíduos diagnosticados com CAN (Neuropatia Autonômica Cardíaca) ao final do DCCT tiveram maior risco de apresentar evento cardiovascular posteriormente (o que foi checado no Estudo EDIC). Esta associação foi dependente do histórico de tempo de exposição à hiperglicemia e seu efeito de memória metabólica, o principal determinante de ambas as complicações crônicas (risco CV e CAN) em pacientes com DM1 (3).

Evidências como esta têm determinado mudanças na maneira como as Sociedades de Diabetes constroem o racional para suas propostas de diretrizes de tratamento do diabetes, neste caso, por exemplo, deixando claro a importância do controle precoce e intensivo do diabetes para reduzir o efeito da memória metabólica. Desta forma, o tratamento conservador, baseado na falha terapêutica como motivador para a adição sequencial de medicamentos tem perdido espaço para a abordagem mais intensiva, precoce e combinada de terapias para o alcance da meta. A introdução de terapias avançadas, neste contexto, deveria ocorrer mais precocemente na jornada do paciente.

Neste mesmo sentido, o risco de hipoglicemia tem assumido papel importante nas propostas das sociedades médicas quanto fator decisório na estratégia terapêutica a ser adotada. A hipoglicemia é uma condição clínica caracterizada por níveis anormalmente baixos de glicose no sangue, normalmente resultante de terapia antidiabética, que podem levar o paciente a apresentar diferentes sintomas neurogênicos e neuroglicopênicos, que se não tratados a tempo, podem levá-lo ao óbito (4-9).

Preocupados com o direcionamento e identificação da hipoglicemia, as associações Americana e Canadense de Diabetes (ADA), juntamente com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), propuseram uma diretriz para definir a hipoglicemia e sua gravidade, usando os valores de glicose capilar, ou glicose sanguínea e/ou sintomatologia indicada pelo paciente (4-9).

Baseada nas recomendações dessas organizações a hipoglicemia pode ser considerada de grau leve a moderada quando a glicose capilar se encontra com valores glicêmicos abaixo de 70mg/dl, associada ou não a sintomas como sudorese, palpitações, tremores e/ou formigamento, sendo diferenciadas apenas pela intensidade dos sintomas. Já a hipoglicemia grave, que é definida por uma glicose capilar <50mg/dl, onde normalmente existe a necessidade de intervenção de terceiros para administração de medidas de reversão, podem resultar em quadros de confusão mental, coma ou convulsão. As manifestações clínicas da hipoglicemia podem ser pouco exuberantes e tardias, principalmente durante o sono, o que gera certa ansiedade e receio dos pacientes de vivenciarem um novo episódio (4-9).

Por isso, eventos recorrentes de hipoglicemia podem ser um obstáculo para a busca do controle glicêmico ideal, pois os pacientes passam a temer os episódios

hipoglicêmicos, levando-os a redução do autocuidado e ao controle inadequado da glicose, impactando negativamente na qualidade de vida e no controle glicêmico adequado (4-9).

Distúrbios cognitivos estão claramente associados a quadros de hipoglicemia grave, mas a natureza dessa relação ainda não está bem elucidada. Há uma associação evidenciada entre o aumento da mortalidade e hipoglicemia grave em indivíduos com diabetes e doença cardiovascular estabelecida (DCV), visto que quadros de hipoglicemia estão associados ao aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica (PA), da contratilidade miocárdica, do volume sistólico e do débito cardíaco, que podem induzir a alterações nas ondas ST e T com um alongamento do intervalo QT (repolarização mais lenta), que pode aumentar o risco de arritmias (4-9).

Estudo retrospectivo multicêntrico brasileiro com pacientes DM1 em uso de insulina, com o objetivo de determinar a proporção de pacientes que experimentam eventos de hipoglicemia e caracterizar o comportamento do paciente frente a este problema demonstrou aproximadamente 92% dos DM1 tiveram ao menos um episódio de hipoglicemia de qualquer magnitude, 54% dos DM1 experimentaram ao menos um episódio de hipoglicemia noturna e 20% dos DM1 hipoglicemia grave. A atitude dos pacientes frente ao evento hipoglicêmico como redução voluntária da dose de insulina e aumento da ingestão de calorias pode afetar o manejo do diabetes (10).

## Experiência do paciente

Atualmente, o manejo do diabetes tem se consolidado como um importante desafio para a comunidade médica devido ao número crescente de pessoas vivendo com a doença e, principalmente, por apresentarem necessidades cada vez mais complexas. A natureza progressiva do diabetes implica que a intensificação do tratamento com insulina será inevitável para muitos pacientes. Sendo assim, as diretrizes nacionais e internacionais de tratamento do diabetes apresentam um guia baseado em evidências científicas, contudo, falham em enfatizar a individualização do tratamento baseado nas necessidades clínicas e preferências dos pacientes. Tendo em vista que a satisfação com o tratamento é fator determinante para manter a adesão e a persistência no tratamento de doenças crônicas, é de suma importância que a experiência do paciente, de fato, seja levada em consideração.

Quando questionados sobre quais atributos das terapias disponíveis são preferíveis, a resposta mais frequente foi o regime posológico. Houve preferência pelo regime de administração do injetável uma vez ao dia comparado a administração de duas vezes ao dia (11), e por soluções prontas para o uso comparado a soluções que necessitem de um pré-preparo (12), como por exemplo, a insulina NPH que requer um mínimo de 20 homogeneizações do frasco antes da aplicação.

## Arsenal terapêutico disponível para a reposição de insulina basal

Existem opções de terapia com insulina reconhecidamente eficazes e seguras para o tratamento do DM, que apresentam mecanismo de ação diferenciado e podem impactar em melhor controle glicêmico, redução do risco de hipoglicemia e até melhor

qualidade de vida (13-14). Há evidências que demonstram os benefícios dos análogos de insulina de ação longa de primeira geração (glargina 100 e detemir) proporcionam aos pacientes um controle glicêmico mais robusto, associado a uma redução do risco de hipoglicemia grave e noturna e de variabilidade glicêmica, pois possuem um perfil de ação de propagação mais lenta e sem picos, diferentemente da insulina NPH que tem um pico de concentração de insulina (14-16). Embora eficaz, a insulina NPH tem vários inconvenientes, principalmente relacionados ao seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, por ter um perfil de ação rápido com picos alcançados entre 4 e 6 horas, é geralmente administrado duas vezes ao dia, diferentemente da insulina glargina que tem uma duração de ação de 24 horas e sem picos, o que permite que seja realizada apenas uma dose diária, além dos benefícios de aplicação e praticidade. Devido a seu perfil de ação, a insulina NPH, resulta em um aumento na frequência de hipoglicemia noturna e grave, em comparação com a insulina glargina (17). Fato que está diretamente relacionado à melhoria da qualidade de vida e a adesão ao tratamento, que objetiva um melhor controle glicêmico a fim de reduzir o risco de complicações agudas e o aumento da morbidade e mortalidade (17, 18). Por vezes, principalmente em estudos de vida real, demonstra-se que a melhora da HbA1c é complementar a este cenário.

Os análogos de insulina de ação longa são indicados para o tratamento insulínico de pacientes pediátricos e adultos e contam com suporte científico robusto, longa jornada no mercado do diabetes e amplo histórico de emprego na prática clínica.

O impacto orçamentário causado pela incorporação dos análogos de insulina de ação longa deveria levar em conta a redução dos custos envolvidos com a menor incidência nos episódios de hipoglicemia grave e noturnas (19-21) e a possibilidade de melhor controle levando à redução das complicações.

## Impacto do uso de análogos de insulina de ação longa sobre a HbA1C para pacientes com DM1

Quando avaliada a eficácia na redução dos níveis de HbA1C considerando principalmente revisões sistemáticas (que são os dados mais recentes) que englobam o perfil de paciente com DM1, observou-se que, mesmo que reduzida, foi possível encontrar uma diferença estatisticamente significativa em benefício ao uso os análogos. A insulina glargina demonstrou redução de HbA1c em relação à insulina NPH variando entre 0,33 e 0,40% e a insulina detemir foi mais eficaz com uma diferença entre 0,16% e 0,36% (18; 22-25). Mais especificamente, a metanálise de rede de Tricco (2014) (26), incluiu 26 ensaios clínicos randomizados e 6.776 pacientes com DM1. Esta metanálise mostra que a insulina glargina resultou em uma redução significativa da HbA1c quando comparada ao NPH, sendo que a insulina glargina, uma vez por dia, teve a maior probabilidade de ser a insulina mais eficaz na redução da HbA1c, quando comparada ao detemir e à insulina NPH. Em uma determinada revisão (18) onde não foram avaliados de forma separada os ação dos análogos de ação longa, pode-se observar que o controle de HbA1c alcançados com eles vs NPH também foi reduzido de maneira estatisticamente significativa (95% CI -0.23; -0.12).

## Impacto do uso de análogo de insulina de ação longa sobre a hipoglicemia para paciente com DM1

A comparação entre os análogos de insulina e a insulina humana foi investigada por décadas, com muitos ensaios controlados randomizados (RCTs) e revisões sistemáticas com resultados, por vezes contraditórios, que corroboraram com as incertezas nas decisões de cobertura em nível do sistema de saúde. Com base nesse cenário, Laranjeira et al (25) conduziram uma visão geral das revisões sistemáticas demonstrando evidências de que os análogos de insulina de ação longa são eficazes em comparação com a NPH, com redução dos episódios de hipoglicemia noturna (RR 0,66; IC95% 0,57; 0,76) e HbA1c (95% CI 0,23; 0,12) em pacientes com DM1, mas não foi encontrada significância relacionada à hipoglicemia grave (RR 0,94; IC95% 0,71; 1,24).

Numa análise post-hoc usando a versão de status do Questionário de Satisfação do Tratamento da Diabetes (DTSQs) em 771 pacientes com DM1 de dois ensaios de 28 semanas comparando insulina glargina 100 U/ mL (Gla-100), uma vez ao dia com uma ou duas vezes ao dia de insulina NPH, Gla-100 resultou em melhora significativa na satisfação do tratamento versus insulina NPH, independentemente das características da doença de base e dos desfechos clínicos (18). Outra metanálise, de Momani (2009) (27), verificou que a mudança de NPH para ação dos análogos de ação longa teve um pequeno efeito na HbA1c, e também reduziu o risco de hipoglicemia noturna e grave.

### Novas evidências

A revisão sistemática e metanálise Tricco et al. (2021) (28), que incluiu 65 estudos, totalizando 14200 pacientes, teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de insulinas análogas de ultra longa / longa / intermediária duração e biossimilares, em comparação com insulina humana em adultos com diabetes mellitus tipo 1. A metanálise concluiu que a insulina de longa duração, quando comparada à NPH, apresentou superioridade em diferentes aspectos como: reduzir o nível da hemoglobina glicada (A1c), diminuir o ganho de peso e as incidências de hipoglicemias maior, severa e noturna. O estudo também apresentou informações sobre países de baixa e média renda, onde a insegurança alimentar pode dificultar a alternância regular de alimentos necessários quando a NPH é usada para fornecer a concentração basal de insulina. A NPH é associada a eventos de hipoglicemia mais graves.

Sobre adesão ao tratamento, apresentou dados que os análogos da insulina de ação prolongada, mesmo quando administrados uma vez ao dia, permitem maior flexibilidade no número e horário das refeições e podem estar associados a uma melhor adesão quando comparados à NPH.

A revisão sistemática e metanálise Tricco et al. (2021) (28) conclui que a insulina de ação prolongada foi superior à insulina de ação intermediária em todos os desfechos, incluindo hemoglobina glicada, hemoglobina em jejum, peso, hipoglicemia maior ou grave e hipoglicemia noturna.

### Impacto orçamentário

Além do custo do tratamento medicamentoso, outros custos diretos e indiretos são importantes para avaliação do impacto da doença (29). Um estudo multicêntrico de DM1 no Brasil comparou o custo anual dos pacientes com ou sem complicações, R\$ 2.603,26 e R\$ 1.494,05 respectivamente (29). Outro estudo que avaliou o custo de acordo com as regiões geográficas do Brasil chegou a valores entre US\$ 1.466,36 por paciente ao ano (30).

O impacto da hipoglicemia é considerado uma barreira para o gerenciamento do tratamento do diabetes, especialmente no contexto de insulinoterapia (10). Um estudo multicêntrico brasileiro avaliou eventos hipoglicêmicos, incluindo o levantamento de utilização de recursos em saúde e custos e constatou que os episódios hipoglicêmicos representam em média um custo para a sociedade de R\$ 709,00 por evento, para pacientes com DM1 (R\$0 – R\$ 12.364,00) (10). Conforme descrito anteriormente, que aproximadamente 92% dos DM1 tiveram ao menos um episódio de hipoglicemia de qualquer magnitude, com base na população estimada acima, o custo da hipoglicemia certamente é impactante para o Sistema de Saúde no Brasil e toda redução dos eventos hipoglicêmicos será tão benéfica para a saúde do paciente quanto para a redução dos gastos públicos.

De acordo com o relatório técnico da CONITEC publicado na consulta pública 59, a insulina NPH, devido ao seu perfil de ação, resulta em um aumento na frequência de hipoglicemia noturna e grave, em comparação com a insulina glargina (17).

## Correlação posológica

Ainda é importante ressaltar que, para viabilidade do certame é imprescindível que se considere a correção posológica entre os medicamentos (NPH versus análogos de ação longa) conforme descrito no relatório técnico da CONITEC publicado na consulta pública 59 (o consumo equivalente a 1 (uma) UI de glargina administrada seria 1,25 UI de NPH).

## Conclusão

Portanto, considerando todo o exposto, o controle adequado da doença, assim como, a adesão ao tratamento, podem levar a diminuição de custo do tratamento da doença, o que contribuirá para garantir a sustentabilidade do SUS.

Neste sentido e alinhado com os valores da Sanofi, temos o compromisso de levar o melhor tratamento possível ao paciente. Reconhecendo os fracassos dos processos anteriores, a fim de evitar um novo fracasso, estudamos a possibilidade de atender às necessidades postas na consulta pública em linha com o nosso propósito. Nossa sugestão, portanto, seria a ampliação de todas as formas de apresentação (ex.: por ml – tubete 3 ml e frasco 10ml) democratizando assim novas possibilidades de acesso no processo licitatório sem impacto orçamentário incremental. Para isso, solicitamos que conste, de forma expressa, no PCDT todas as possíveis formas de apresentação do produto (por ml/frasco/ampola), para que sejam consideradas na licitação, gerando competitividade de mercado.

## Bibliografia

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021 [accessed 2022 Sept 28]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Pititto B, Dias M, Moura F, Lamounier R, Calliari S, Bertoluci M. Metas no tratamento do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-3, ISBN: 978-65-5941-622-6.
3. Pop-Busui R, et al. DCCT/EDIC Research Group. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):94-100. doi: 10.2337/dc16-1397. Epub 2016 Nov 1. PubMed PMID: 27803120; PubMed Central PMCID: PMC5180458.
4. The International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* (2017) 60:3–6 DOI 10.1007/s00125-016-4146-6
5. Chakrapani Balijepalli1, et al, Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes. *Clinical Epidemiology*. 23 May 2017
6. Jean-François Yale MD, CSPQ, FRCPC, Breay Paty . Hypoglycemia. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2018 Clinical Practice Guidelines
7. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *DIABETES CARE*, VOLUME 28, NUMBER 5, MAY 2005
8. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : Editora Clannad, 2020.
9. Jones TW, Davis EA. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes: current issues and controversies. *Pediatric Diabetes* 2003; 4: 143–150 Copyright # Blackwell Munksgaard 2003.
10. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, et al; HAT Brazil study group. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2018 Nov 21; 10:83. doi: 10.1186/s13098-018-0379-5. eCollection 2018. PubMed PMID: 30479669; PubMed Central PMCID: PMC6249957.
11. Flood EM, Bell KF, de la Cruz MC, Ginchereau-Sowell FM. Patient preferences for diabetes treatment attributes and drug classes. *Curr Med Res Opin*. 2017 Feb;33(2):261-268. doi: 10.1080/03007995.2016.1253553. Epub 2016 Dec 2. PubMed PMID: 27779433.

12. Marchesini, G., Pasqualetti, P., Anichini, R. et al. Patient preferences for treatment in type 2 diabetes: the Italian discrete-choice experiment analysis. *Acta Diabetol* (2018). <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1236-6>.
13. Lori Berard RN et al. Replacing Insulin Glargine with Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in a Subpopulation of Study Subjects in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): Effects on Blood Glucose Levels, Hypoglycemia and Patient Satisfaction. *Can J Diabetes* 39 (2015) 296e301.
14. Kasia J. Lipska et al. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2018;320(1):53-62. doi:10.1001/jama.2018.7993. Published online June 23, 2018.
15. J. Rosenstock et al. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *Journal of Diabetes and Its Complications* 28 (2014) 742–749.
16. Arto Y. Strandberg, Houssein Khanfir, Sari Mäkimmattila, Tero Saukkonen, Timo E. Strandberg & Fabian Hoti (2017) Insulins NPH, glargine, and detemir, and risk of severe hypoglycemia among working-age adults\*, *Annals of Medicine*, 49:4, 357-364, DOI: 10.1080/07853890.2016.1278302
17. W. Polonsky et al. Improved treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes treated with insulin glargine 100 U/mL versus neutral protamine Hagedorn insulin: An exploration of key predictors from two randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and Its Complications* 31 (2017) 562–568.
18. Linong Ji. Comparative effectiveness and safety of different basal insulins in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1116–1126. DOI: 10.1111/dom.12920
19. Pathan MF, Fariduddin M, Nazimuddin K, et al. The Incidence of Hypoglycemia among Insulin-Treated Patients with Type 1 or Type 2 Diabetes: Bangladeshi Cohort of International Operations-Hypoglycemia Assessment Tool Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018 May-Jun;22(3):379-386. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_545\_17. PubMed PMID: 30090731; PubMed Central PMCID: PMC6063185.
20. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. 2003 Apr; 26(4):1176-80. PubMed PMID: 12663593
21. Pedersen-Bjergaard U, Alsifri S, Aronson R, Berković MC, et al. Comparison of the HAT study, the largest global hypoglycaemia study to date, with similar large real-world studies. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Nov 20. doi: 10.1111/dom.13588. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30456887.
22. Almeida PHRF, Silva TBC, de Assis Acurcio F, Guerra Júnior AA, Araújo VE, Diniz LM, et al. Quality of Life of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using Insulin Analog

Glargine Compared with NPH Insulin: A Systematic Review and Policy Implications. *Patient*. 2018;11(4):377–89.

23. Dawoud D, O'Mahony R, Wonderling D, Cobb J, Higgins B, Amiel SA. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2018 Feb;21(2):176–84;

24. 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 Therapy*. 2016;7(2). 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 (Clinical research ed) [Internet]*. 2014;349(oct):1–13.

25. Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Silva EN, Pereira MG. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2018 Apr 12;13(4):e0194801. doi: 10.1371/journal.pone.0194801. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 29649221; PubMed Central PMCID: PMC5896894.

26. Andrea C Tricco 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:g5459 doi: 10.1136/bmj.g5459.

27. Monami, M., Marchionni, N. & Mannucci, E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes, Obes. Metab.* 11, 372–378 (2009).

28. Tricco, A.C., Ashoor, H.M., Antony, J. et al. Comparative Efficacy and Safety of Ultra-Long-Acting, Long-Acting, Intermediate-Acting, and Biosimilar Insulins for Type 1 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J GEN INTERN MED* 36, 2414–2426 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06642-7>.

29. Gomes MB, de Mattos Matheus AS, Calliari LE, Luescher JL, Manna TD, Savoldelli RD, Cobas RA, Coelho WS, Tschiedel B, Ramos AJ, Fonseca RM, Araujo NB, Almeida HG, Melo NH, Jezini DL, Negrato CA. Economic status and clinical care in young type 1 diabetes patients: a nationwide multicenter study in Brazil. *Acta Diabetol*. 2013 Oct;50(5):743-52.

30. Cobas RA, Bosi Ferraz M, Matheus AS, Tannus LR, Silva AT, de Araujo LA, Negrato CA, Dib SA, Gomes MB. Heterogeneity in the costs of type 1 diabetes in a developing country: what are the determining factors? Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Dec 27;5(1):83