

# ارزیابی فناوری سلامت در مورد انسولین آنالوگ: مرور مطالعات نوع

## دوم

علیرضا اولیایی منش<sup>۱</sup>، شیلا دعایی<sup>۲</sup>، محمدرضا مبینی زاده<sup>۳</sup>، مینا نجاتی<sup>۴</sup>، مهدی آزادبخت<sup>۵</sup>، پریسا ابویی<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> مدیرکل دفتر ارزیابی فناوری تدوین استاندارد و تعرفه سلامت، معاونت درمان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> کارشناس مسئول اداره ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> کارشناس ارشد اقتصاد سلامت، اداره ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

<sup>۴</sup> کارشناس ارشد مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، اداره ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

<sup>۵</sup> کارشناس مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، اداره ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

نویسنده رابط: شیلا دعایی، نشانی: تهران، تقاطع حافظ و جمهوری، شماره ۳۱۰ ساختمان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تلفن: ۶۶۷۶۰۵۱۹، پست الکترونیک:

doaesheila@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۴/۲۹؛ پذیرش: ۱۳۹۰/۸/۷

**مقدمه و اهداف:** انسولین‌های آنالوگ شبیه انسولین‌های انسانی است ولی فقط در ساختار مولکولی که منجر به اختلاف در

ویژگی‌های فارماکینتیک و فارمادینامیک می‌گردد تفاوت دارند.

**روش کار:** مهم‌ترین پایگاه‌های اطلاعاتی از ابتدای سال ۲۰۰۹ تا ژوئن ۲۰۱۰ مورد جستجو قرار گرفتند. این منابع با توجه به

نوع مطالعات مورد استفاده، عبارت بودند از: Cochrane Library (DARE, NHS EEDs, CENTRAL and Cochrane

CRD York, Systematic Reviews) در این جستجو مطالعات مرور نظام‌مند، ارزیابی فناوری سلامت و ارزیابی اقتصادی مورد

بررسی قرار گرفته و ۹ مطالعه مرتبط وارد مطالعه گردیدند.

**نتایج:** مطالعات نشان دادند که هیچ دلیلی مبنی بر خطرات بیشتر یا کمتر آنالوگ سریع الاثر

(rapid-acting insulin analogue) در مقایسه با انسولین انسانی وجود نداشته و آنالوگ بلند اثر بطور معناداری خطر

هیپوگلیسمی شدید را کاهش می‌دهد. همچنین، به دلیل عدم هزینه اثربخشی، انسولین آنالوگ نسبت به دیگر انسولین‌های

موجود، مقرون به صرفه شناخته نشدند معذالک برخی مطالعات انسولین اسپارت ۳۰ را نسبت به بقیه آنالوگ‌ها هزینه اثربخش‌تر

می‌دانند.

**نتیجه‌گیری:** گرچه استفاده از انسولین آنالوگ برای بیماران دیابتی اثر بخش می‌باشد معذالک به دلیل هزینه اثر بخشی کمتر و

گرانی انسولین آنالوگ نسبت به انسولین انسانی پیشنهاد می‌گردد پوشش حمایتی منابع دولتی (بیمه‌ای) از این فناوری با توجه به

حساسیت مراقبتی که در دو گروه سالمندان و کودکان دیابتی وجود دارد فقط برای این دو گروه صورت بگیرد.

**واژگان کلیدی:** دیابت ملیتوس، انسولین آنالوگ، انسولین انسانی رگولار

## مقدمه

کشف انسولین در ۸۰ سال پیش به عنوان یکی از بزرگترین

پیشرفت‌های غیرمنتظره پزشکی در قرن ۲۰ در نظر گرفته

می‌شود. اولین انسولین تجاری شامل ناخالصی‌های فراوانی بود.

تکنیک‌های ساخت به سرعت بهبود یافت به طوری که تولید

فرمول‌های با کیفیت بالا را از منابع گاوی و خوکی اجازه می‌داد.

در اوایل دهه ۱۹۳۰، اولین انسولین طولانی اثر، یعنی

protamine zinc insulin توسعه یافت تا بتواند تعداد تزریق لازم را

برای جایگزین کردن کافی انسولین کاهش دهد. این انسولین تا

دهه ۱۹۵۰ که neutral protamine Hagedorn (NPH) و

insulin zinc (Lente) معرفی گردیدند اغلب بدون اضافه نمودن

انسولین معمولی که یک روند خاص داشت، روزانه یک بار مصرف

می‌شد. به مدت دو دهه، یک جنبش نسبت به پوشش بیشتر

ملزومات انسولین منجر به استفاده رژیم "split-mix" NPH به

صورت دو بار در روز و انسولین معمولی که یک بار در روز گردید.

در اوایل دهه ۱۹۸۰، توسعه انسولین خوکی خالص و سپس

انسولین انسانی نوترکیب، منجر به حذف حساسیت به انسولین و

immune-mediated lipotrophy گردید. این دستاوردها تا دهه

۱۹۹۰ یک کاهش را در نوآوری در تولید انسولین ایجاد

۱۹۹۰ یک کاهش را در نوآوری در تولید انسولین ایجاد

نموده که در نتیجه آن بیمار می‌تواند این انسولین را قبل از غذا تزریق نموده و سپس غذا را مصرف نماید این نوع انسولین، از نوع سریع‌الاثراست.

لیسپرو: از طریق فناوری مهندسی دی ان ای نو ترکیب ایجاد می‌گردد به طوری که لیزین یکی به آخر مانده و باقی مانده‌های پرولین در C-terminal موجود در انتهای زنجیره‌ای B معکوس می‌گردند. این نوع انسولین از نوع انسولین‌های سریع‌الاثراست.

دتمیر: این نوع انسولین با نام تجاری Levemir به عنوان یک انسولین آنالوگ طولانی اثر برای حفظ سطح انسولین پایه‌ای بکار می‌رود. سطح انسولین پایه‌ای ممکن است تا ۲۰ ساعت حفظ شود، اما زمان آن به وضوح توسط اندازه دوز تزریقی تعیین می‌شود (۱).

## روش کار

در مرحله اول این پروژه، مهم‌ترین پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی منابع پزشکی از ابتدای سال ۲۰۰۹ تا ژوئن سال ۲۰۱۰ مورد جستجو قرار گرفتند. این منابع با توجه به نوع مطالعاتی که در این پروژه مورد استفاده قرار می‌گیرد عبارت بودند از:

Cochrane Library (DARE, NHS EEDs, CENTRAL and Cochrane Systematic Reviews)

برای اطمینان از کامل بودن جستجوی الکترونیکی CRD York

نیز جستجو گردید.

که فقط مطالعات مرور نظام‌مند، ارزیابی فناوری سلامت و ارزیابی اقتصادی مورد بررسی قرار گرفتند و ۳۳۵ مقاله یافت شد که همه آنها بررسی شده و مقالات نوع اول حذف گردیدند. خلاصه مقالات باقیمانده مجدداً بررسی و مقالات نامرتب حذف شد و ۱۸ مقاله باقی ماند. این مقالات بصورت کامل (full report) بدست آمده و توسط دو نفر بطور مستقل مورد بررسی نهائی قرار گرفتند. در نهایت ۹ مقاله وارد فاز ارزیابی نهایی گردید که عبارت بودند از: \* ۲ مرور نظام مند، \* ۱ ارزیابی اقتصادی و \* ۶ ارزیابی فناوری سلامت. معیارهای ورود مطالعات عبارت بودند: \* جمعیت مورد مطالعه: بیماران دیابتی، \* مداخله: مطالعاتی که به مقایسه انسولین‌های آنالوگ آسپارت، لیسپرو، گلازین و دتمیر با یکدیگر و یا با دیگر انواع انسولین پرداخته‌اند، \* کنترل: مطالعات درمانی که در آنها انسولین‌های آنالوگ به نحوی با یک گروه کنترل (مانند NPH و یا OAD و یا دیگر انواع انسولین) مقایسه شده بود مورد استفاده قرار گرفتند. \* پیامد: مقالاتی که در آنها اطلاعاتی مرتبط با کاربرد فناوری، ایمنی فناوری، تغییر در فرآیند درمان،

کردند، زمانی که گزارشات "the Diabetes Control and Complications Trial" و "the United Kingdom Prospective Diabetes Study" ارزش کنترل قند خون را در تأخیر یا پیشگیری از عوارض دیابت تایید نمود. ویژگی‌های محدود فارماکینتیک و فارمادینامیک انسولین‌های استاندارد که غالباً منجر هیپوگلیسمی می‌گردد. علاقه مجددی را در تولید فرمول‌های ایمن تر ایجاد نمود. این علاقه منجر به تولید انسولین آنالوگ گردید که خطر ایجاد هیپوگلیسمی را کاهش می‌داد.

بسیاری از بیماران با نوع دو دیابت عاقبت زمانیکه بیماریشان پیشرفت کرده و قادر به کنترل قند خونشان با استفاده از داروهای ضد دیابت خوراکی<sup>۱</sup> نمی‌باشند نیاز به انسولین خواهند داشت. اما هنوز پذیرش انسولین توسط بیمار به علت ترس از تزریق و نگرانی‌های مرتبط با عوارض سوء، نظیر هیپوگلیسمی در سطح پایینی قرار دارد. در دهه‌های اخیر، انسولین آنالوگ با هدف غلبه بر برخی از معایب انسولین‌های معمولی انسانی در دهه‌های اخیر توسعه یافته است.

مولکول‌های آنالوگ شبیه انسولین‌های انسانی بوده به جز تغییرات کوچک در توالی آمینو اسید و یا اضافه بودن یک زنجیره اسید چرب که منجر به اختلاف در ویژگی‌های فارماکینتیک و فارمادینامیک می‌گردد. برای تولید انسولین نو ترکیب از گونه آزمایشگاهی و غیربیماری زای اشرشیاکولی به عنوان ارگانیسم تولید کننده استفاده می‌شود. همه انواع انسولین‌های آنالوگ از طریق تکنولوژی نو ترکیب تولید می‌شوند. این نوع انسولین‌ها عبارتند از: گلازین<sup>۲</sup>، آسپارت<sup>۳</sup>، دتمیر<sup>۴</sup> و لیسپرو<sup>۵</sup>.

گلازین: در انسولین گلازین آمینواسید آسپارت در موقعیت A21 با گلیسین جایگزین شده و دو اسید آمینه آرژینین به انتهای رشته B زنجیره انسولین اضافه شده است. فرمول شیمیایی آن C267H404N72O78s6 است و در آب حل می‌گردد. و مکانیسم اثر آن به گونه‌ای است که با تحریک باز جذب گلوکز محیطی به خصوص عضلات اسکلتی و چربی و مهار تولید گلوکز در کبد عمل می‌نماید.

آسپارت: در این نوع انسولین، اسید آمینه 28 B، که معمولاً پرولین می‌باشد، با اسید آسپارتیک جایگزین می‌گردد. این تغییر مولکولی به افزایش سرعت جذب انسولین در جریان خون کمک

<sup>۱</sup> OADs

<sup>۲</sup> Glargine

<sup>۳</sup> Aspart

<sup>۴</sup> Detemir

<sup>۵</sup> Lispro

نشان می‌دهند که انسولین‌های آنالوگ<sup>۳</sup>، تنها دارای تعداد کمی مزایای بالینی نسبت به انسولین‌های معمولی در محدوده مدیریت اکثر بیماران با دیابت‌های نوع یک، دو و بارداری است. اگرچه شواهد پشتیبانی‌کننده از انسولین‌های آنالوگ در زمینه هیپوگلیسمی ضعیف است، اما این نوع انسولین‌ها ممکن است، یک انتخاب برای بیماران با هیپوگلیسمی شدید علی‌رغم وجود عملکرد بهینه انسولین درمانی معمولی به حساب آیند (۵). در مطالعه‌ای که بوسيله Cummins و همکاران انجام گردید در آن به مقایسه اثربخشی بالینی و هزینه اثربخشی تزریق انسولین پرداخته شد که در نتایج به این موضوع تا کید داشتند که، براساس شواهد کلی (MDI (multiple daily injections و CSII (continuous MDI (subcutaneous insulin infusion برخی از مزایا را برای MDI در دیابت ملیتوس نوع اول<sup>۴</sup> فراهم می‌آورد (۶). که این مزایا برای کودکان و بزرگسالان عبارتند از: (۱) کنترل بهتر سطوح گلوکز که بوسیله سطح هموگلوبین A1c اندازه‌گیری می‌گردد، (۲) مشکلات کمتر هیپوگلیسمی، (۳) کیفیت زندگی بدست آمده، نظیر انعطاف‌پذیری بالاتر شیوه زندگی. همچنین هیچ شواهدی مبنی بر عملکرد بهتر CSII از MDI با محوریت آنالوگ در دیابت نوع دوم یا در حاملگی وجود ندارد. در مطالعه‌ای که بوسيله Bolli و همکاران انجام گردید و در آن به مقایسه رژیم درمانی گلازژین بعلاوه لیسپرو و رژیم درمانی لیسپرو به تنهایی پرداخته شد که نتایج زیر را در برداشت: کنترل قند خون بوسیله درمان گران قیمت CSII (لیسپرو) در مقایسه با درمان گلازژین مزایای بیشتری را ارائه نداد (۷). در مطالعه‌ای که بوسيله Waugh و همکاران انجام گردید و در آن به ارزیابی فناوری‌های جدید در کنترل قند خون در بیماران دیابتی نوع دو پرداخته شد که نتایج زیر را در برداشت: انسولین‌های آنالوگ طولانی اثر گلازژین و دتیمیر تنها مزایای بالینی کمی را در قیاس با انسولین انسانی (NPH) دارا هستند اما دارای هزینه‌های بالاتر و بنابراین دارای هزینه افزایشی<sup>۵</sup> خیلی زیادی می‌گردند بنابراین به نظر نمی‌رسند که به عنوان اولین خط انسولین در مقایسه با انسولین انسانی (NPH) در دیابت نوع دوم هزینه اثربخش به شمار آیند (۸). در مطالعه‌ای که بوسيله Monami و همکاران انجام گردید و در آن به متآنالیز نتایج انسولین آنالوگ طولانی اثر در مقایسه با انسولین انسانی (NPH) در دیابت نوع یک پرداخته شد بر این نکته تاکید نمود که

تغییر در وضع بیمار (افزایش طول و کیفیت زندگی، QALYs، DALY و ...) وجود داشت. \* طراحی مطالعه: مطالعات مروری نظام‌مند، ارزیابی اقتصادی و گزارشات ارزیابی فناوری سلامت. بررسی توسط ۲ محقق انجام شد و در مواردی که بین دو محقق اختلاف نظر وجود داشت نظر محقق سوم به عنوان نظر نهایی پذیرفته شد. در نهایت با این که اشکالات متدولوژیک در اکثر مطالعات به چشم می‌خورد، مقالات فوق دارای سطح کیفیت قابل قبولی بودند. براساس معیارهای ورود و خروج از قبل تعریف شده، ۹ مطالعه مرتبط انتخاب شده و وارد مطالعه شده و ۹ مطالعه نیز به علت هماهنگ نبودن با معیارهای ورود و خروج از مطالعه خارج شدند.

## یافته‌ها

نتایج بدست آمده از ۹ مقاله وارد شده در مطالعه در سه گروه ایمنی، اثربخشی و ارزیابی اقتصادی مورد بررسی قرار گرفتند. ایمنی: در مطالعه‌ای که IQWIG به ارزیابی فناوری انسولین آنالوگ سریع الاثر در کودکان و نوجوانان پرداخت، هیچ دلیلی برای وجود مزایای اضافی انسولین آنالوگ سریع الاثر در مقایسه با انسولین انسانی و یا در مقایسه‌های مستقیم با یکدیگر مشاهده نشد. به علاوه، هیچ دلیلی مبنی بر خطرات بیشتر یا کمتر انسولین آنالوگ سریع الاثر در مقایسه با انسولین انسانی و یا در مقایسه‌های مستقیم با یکدیگر وجود نداشت (۲). در مطالعه‌ای که بوسيله van Avendonk و همکاران انجام گردید در آن به انسولین درمانی در دیابت نوع دوم پرداخته شد که نتایج زیر را در برداشت: انسولین‌های آنالوگ با اثرات طولانی (گلازژین و دتیمیر) دارای کنترل قند خون مشابه با انسولین انسانی (NPH)<sup>۱</sup> می‌باشند و همچنین دارای رخدادهای هیپوگلیسمی کمتری هستند (۳). در مطالعه‌ای که بوسيله Monami و همکاران انجام گردید و در آن به متآنالیز نتایج انسولین آنالوگ طولانی اثر در مقایسه با انسولین انسانی (NPH) در دیابت نوع یک پرداخته شد که در نتیجه این نکته را بیان داشتند که، انسولین آنالوگ طولانی اثر بطور معناداری خطر هیپوگلیسمی شدید را در قیاس با انسولین انسانی (NPH) کاهش می‌بخشد (۴).

اثربخشی: در مطالعه‌ای که بوسيله Sumeet انجام شد در آن به ارزیابی اثربخشی ایده آل و ایمنی انسولین آنالوگ برای مدیریت DM<sup>۲</sup> پرداخته شده که نتایج زیر را در برداشت: نتایج مطالعه

<sup>۳</sup> Insulin analogues

<sup>۴</sup> T1DM (type 1 diabetes mellitus)

<sup>۵</sup> ICER (incremental cost-effectiveness ratio)

<sup>۱</sup> Neutral protamine Hagedorn

<sup>۲</sup> Diabetes mellitus

انسولین بی فازیک<sup>۳</sup> انسانی هزینه اثربخش تر است.

## بحث

بر اساس تغییر نوع زندگی و افزایش شهر نشینی و اجرای برنامه غربالگری جامعه برای بیماری دیابت افزایش تعداد بیماران دیابتی در جامعه مشهود است لذا مد نظر است از داروهای اثر بخش تر نسبت به گذشته برای کنترل دقیق این بیماری استفاده گردد. منابع محدود نظام‌های سلامت دنیا به دنبال اثر بخش‌ترین و کم هزینه‌ترین روش درمانی می‌باشند که براساس مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد اثربخشی انسولین‌های آنالوگ طولانی‌اثر نسبت به انسولین انسانی (NPH) بیشتر است (۴،۱۰). به طوری که این نوع انسولین‌ها خطر هیپوگلیسمی شدید را در قیاس با انسولین انسانی کاهش می‌دهد علی‌رغم اینکه هزینه اثربخشی انسولین آنالوگ بسته به نوع انسولین آنالوگ و اینکه آیا بیمار دریافت کننده درمان، دارای دیابت نوع اول یا دوم می‌باشد متفاوت است (۹). سازمان جهانی بهداشت نیز در گزارشی که از نشست متخصصان در غنا در سال ۲۰۱۱ منتشر نموده است بیان می‌کند که اگر چه شواهد رضایت بخش آماری در مورد اثربخشی انسولین آنالوگ نسبت به انسولین انسانی وجود دارد معذالک این اثربخشی در مورد نوع انسولین و یا نوع دیابت و یا اهمیت کلینیکی آن شفاف نیست (۱۱). همچنین کامرون<sup>۴</sup> نیز در این زمینه به این نکته اشاره دارد که با توجه به منابع محدود موجود در مراقبت‌های سلامت به استثنای انسولین آنالوگ سریع‌اثر در دیابت نوع یک، کارایی در استفاده روزمره از انسولین آنالوگ، به خصوص آنالوگ‌های با اثرات طولانی مدت در دیابت نوع دو، وجود ندارد (۹). معذالک در مرور نظام‌اند انجام شده توسط فی ونگ<sup>۵</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۳ به مشابهت کاهش میزان هموگلوبین A1c در انسولین گلازین و انسولین انسانی اشاره می‌گردد (۱۲). همچنین برنندل<sup>۶</sup> و همکاران در مطالعه هزینه اثر بخشی انجام شده در سال ۲۰۱۱ خود بیان داشتند که انسولین گلازین بهبود در کیفیت زندگی (۰/۹۸ QALYs به ازای هر بیمار) و امید به زندگی اضافی (۰/۰۵ سال‌های زندگی بدست آمده به ازای هر بیمار) در مقایسه با انسولین NPH را ایجاد می‌نماید (۱۳).

## نتیجه‌گیری

با توجه به بررسی مطالعات نوع دوم وارد شده در این پژوهش به

انسولین آنالوگ طولانی اثر به طور معناداری میزان هموگلوبین A1c را در قیاس با انسولین انسانی (NPH) کاهش می‌بخشد. انسولین گلازین و دتیمیر به طور معناداری تفاوتی در تأثیرشان وجود ندارد. دتیمیر بطور معناداری موجب افزایش در BMI<sup>۱</sup> در قیاس با انسولین انسانی (NPH) می‌گردد. انسولین آنالوگ بلنداثر بطور معناداری خطر هیپوگلیسمی شدید را در قیاس با انسولین انسانی (NPH) کاهش می‌بخشد (۴).

## ارزیابی اقتصادی

در مطالعه‌ای که بوسیله Cameron و همکاران انجام شد هزینه اثربخشی انسولین آنالوگ برای دیابت شیرین ارزیابی گردید که نشان داد، برای دیابت نوع یک، انسولین اسپارت، اثربخشی بیشتر و هزینه کمتری نسبت به انسولین معمولی<sup>۲</sup> دارد. انسولین لیسپرو همراه با یک هزینه افزایشی ۲۸۹۹۶ دلار کانادایی به ازای هر QALY می‌باشد. هزینه افزایشی ۸۷۹۳۲ دلار کانادایی به ازای هر QALY برای انسولین گلازین، ۳۸۷۷۲۹ دلار کانادایی برای انسولین دتیمیر در مقایسه با انسولین انسانی (NPH) است. برای دیابت نوع دو، انسولین اسپارت همراه با هزینه افزایشی ۲۲۴۸۸ دلار کانادایی به ازای هر QALY در مقایسه با انسولین انسانی معمولی است. برای انسولین لیسپرو، هزینه افزایشی ۱۳۰۸۶۵ دلار کانادایی بود. در مقایسه با انسولین انسانی (NPH)، انسولین دتیمیر اثربخشی کمتر و گرانتقیمت‌تر است. انسولین گلازین همراه با هزینه افزایشی ۶۴۲۹۹۴ دلار کانادایی به ازای هر QALY است. هزینه اثربخشی انسولین آنالوگ بسته به نوع انسولین آنالوگ و اینکه آیا بیمار دریافت کننده درمان دارای دیابت نوع اول یا دوم می‌باشد متفاوت است به طوری که با توجه به منابع محدود موجود در مراقبت‌های سلامت این نکته باید در نظر گرفته شود که به استثنای انسولین آنالوگ سریع‌اثر در دیابت نوع یک، کارایی در استفاده روزمره از انسولین آنالوگ، به خصوص آنالوگ‌های با اثرات طولانی مدت در دیابت نوع دو، وجود ندارد (۹) (شکل شماره ۱).

در مطالعه‌ای که بوسیله Waugh انجام گردید این نکته را بیان داشت که مزایای CSII با هزینه اضافه‌ای در حدود ۱۷۰۰ پوند سالانه بدست می‌آید (۸). در مطالعه‌ای که بوسیله Valentine و همکاران انجام گردیده و در آن کلیه مطالعات به زبان انگلیسی از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۹ جمع‌آوری شده و مورد بررسی قرار گرفته بودند به این نتیجه دست یافتند که اگر چه اطلاعات برای انسولین اسپارت ۳۰ محدود می‌باشد معذالک براساس آنالیز انجام شده انسولین اسپارت ۳۰ در مقایسه با انسولین گلازین و

<sup>۳</sup> Biphasic

<sup>۴</sup> Cameron

<sup>۵</sup> Fei Wang

<sup>۶</sup> Brandle

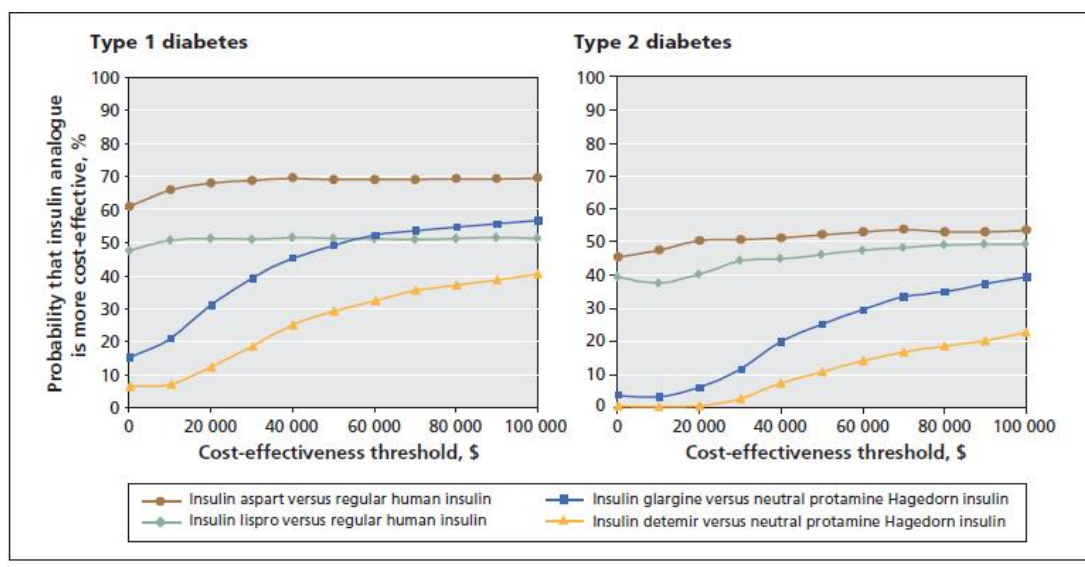
<sup>۱</sup> Body Mass Index

<sup>۲</sup> Regular Insuline

## تشکر و قدردانی

این مقاله با حمایت‌های معاونت درمان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی کشور و راهنمایی‌های عالمانه جناب آقای دکتر حمید رضا برادران (به عنوان ریاست وقت اداره بیماری‌های غدد و متابولیک معاونت بهداشتی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی) انجام گردید.

نظر می‌رسد که در انواع انسولین آنالوگ (سریع‌الاث‌ر و طولانی‌اثر) برای درمان دیابت نوع دوم، انسولین اسپارت ۳۰ در مقایسه با انسولین گلازین و انسولین بی‌فازیک انسانی هزینه اثربخش‌تر می‌باشد، برای درمان دیابت نوع یک نیز، انسولین اسپارت ۳۰، اثربخشی بیشتر و هزینه کمتری را نسبت به انسولین معمولی دارا می‌باشد. لذا پیشنهاد می‌شود با توجه به حساسیت مراقبتی که سالمندان و کودکان دیابتی دارند، این فناوری فقط برای این دو گروه سنی تحت حمایت‌های منابع دولتی قرار بگیرد.



شکل شماره ۱- نمودارهای مقبولیت هزینه اثربخشی انسولین‌های آنالوگ برای درمان DM نوع ۱ و ۲ در بزرگسالان بوسیله مقایسه درمان‌ها (هزینه‌ها به دلار کانادایی سال ۲۰۰۷)

## منابع

- Irl B. Hirsch. N. Drug therapy Insulin analogues. *Engl J Med* 2005; 352:174-83.
- IQWiG. Rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus type 1- follow-up commission. Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2009.
- Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 2009 May;11:415-32.
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009 Apr;11: 372-8.
- Singh S R, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 2009; 180: 385-397.
- Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010 Feb;14:iii-iv, xi-xvi, 1-181.
- Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009 Jul;32:1170-6.
- Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010 Jul;14:1-248.
- Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 2009; 180: 400-7.
- Valentine WJ, Pollock RF, Plun-Favreau J, White J. Systematic review of the cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2010 Jun;26:1399-412.
- World Health Organization. Review of the evidence comparing insulin (human or animal) with analogue insulins. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. FEBRUARY 2011. Available at URL: {[http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/18/applications/Insulin\\_review.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Insulin_review.pdf)}
- Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin*

- Ther. 2003 Jun;25:1541-77, discussion 1539-40.
13. Brandle 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 glyceimic control in Switzerland. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2011; 49: 217-230

Iranian Journal of Epidemiology 2012; 8(1): 1-6.

**Original Article**

# Health Technology Assessment on Insulin Analogues: the Rapid Review of Second Type Studies

Oliyaemanesh A<sup>1</sup>, Doaee SH<sup>2</sup>, Mobinizadeh M<sup>3</sup>, Nejati M<sup>4</sup>, Azadbakht M<sup>5</sup>, Aboee P<sup>6</sup>

1- General Director of Health Technology Assessment, Standardization and Tariff office, Deputy of curative affairs, Iran

2- MSc, MPH. Head of Health Technology Assessment (HTA) Department, Deputy of curative affairs, Iran

3- MSc in Health Economics, Health Technology Assessment (HTA) Department, Deputy of curative affairs, Iran

4- MSc in Health Care Administration, Health Technology Assessment (HTA) Department, Deputy of curative affairs, Iran

5- MSc in Health Economics, Health Technology Assessment (HTA) Department, Deputy of curative affairs, Iran

6- BSc in Health Care Administration, Health Technology Assessment (HTA) Department, Deputy of curative affairs, Iran

**Corresponding author:** Doaee SH., doaesheila@hotmail.com

**Background and Objectives:** analogues insulin is similar to human insulin but have differences in cell structure that leading to differences in characteristics of pharmacodynamics and pharmacokinetics.

**Methods:** A systematic review of published studies between 2009 until June 2010 in Cochrane Library (CENTRAL and Cochrane Systematic Reviews), DARE, NHS EEDs, and CRD databases were searched.

**Results:** Only nine articles were identified to be included in this review. Most of these studies demonstrated that there were no more or less risks caused by rapid acting insulin compared with human insulin in terms of safety. The risk of sever hypoglycemia significantly, reduced by using long acting insulin analogue. Although it has been shown that insulin analogues are not cost effective, some of these studies pointed out that that insulin Aspart 30 compared with other analogues has more cost effectiveness.

**Conclusion:** Although this type of insulin seems very effective for patients with diabetes, due to the less cost effectiveness in comparison to human insulin, it is recommended that government's resources for this technology will be allocated just to the children and elderly people.

**Keywords:** Regular Human Insulin, Insulin analogue, Diabetes mellitus