



NOTA TÉCNICA NÚMERO Nº 143

Medicamento	
Material	x

Solicitante: Dra. Joriza Magalhães Pinheiro

Comarca de Fortaleza, 9ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0154191-31.2018.8.06.0001

Data: 31 de agosto de 2018

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações teóricas e evidências científicas -----	2
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	4
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	5
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	5
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
8. Custo do tratamento -----	7
9. Conclusão -----	7
10. Referências -----	7

NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de pedido de esclarecimentos acerca de tratamento de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1) (CID E10.1) e seu monitoramento. A parte interessada é representada por paciente do sexo feminino, 4 anos, com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 em março de 2016.

2) Tema

Tratamento e monitoramento de criança com DM-1 com equipamento eletrônico específico.

3) Considerações teóricas e evidências científicas

Faz-se necessário esclarecer preliminarmente que Diabetes Mellitus (DM) é uma doença endócrino-metabólica de etiologia variada, caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos da secreção ou da ação da insulina. A doença pode cursar com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose, etc.) e crônicas (retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular).

O DM do tipo 1 (DM-1) caracteriza-se pela deficiência absoluta de insulina, o que torna essencial o uso de insulina para seu tratamento. O pico de incidência do DM tipo 1 ocorre em crianças e adolescentes, entre 10 e 14 anos.

No Brasil, estima-se que ocorram 25,6 casos de DM-1 por 100,000 pessoas/ano. Um estudo multicêntrico nacional (Grupo Brasileiro de Estudos em DM tipo 1) analisou dados demográficos, clínicos e socioeconômicos de pacientes com DM-1 recebendo tratamento em centros públicos do Brasil, e mostrou que o controle glicêmico é insatisfatório (hemoglobina glicada - HbA1c > 7%) em aproximadamente 80% dos pacientes, apesar de todos, neste estudo, estarem em tratamento com endocrinologistas em serviços de atendimento secundário ou terciário.

A insulina é um hormônio naturalmente produzido e secretado pelo pâncreas para o controle da glicose no organismo. O pâncreas secreta a insulina de duas

maneiras: de forma contínua (basal) e em picos. Como basal entende-se uma secreção constante de insulina que permanece em níveis baixos no sangue o tempo todo. Já a insulina em picos se refere a quantidades maiores de insulina que são liberadas pelo pâncreas na circulação sanguínea em momentos de maior necessidade, como por exemplo às refeições.

A insulina humana é produzida pela indústria farmacêutica há décadas, havendo inicialmente dois tipos, a de ação rápida (regular) e a de ação intermediária (NPH). Mais recentemente foi desenvolvida a tecnologia de DNA-recombinante para a produção de insulina resultando no que se denomina análogos de insulina. Os análogos de insulina são compostos sintéticos, produzidos através da modificação da estrutura química da insulina humana.

O tratamento do DM com aplicação de insulina visa mimetizar a secreção endógena de insulina com a utilização de uma preparação de insulina de ação intermediária ou longa e uma preparação de ação rápida/ultrarrápida.

As insulinas de ação rápida/ultrarrápida são utilizadas para proporcionar ação semelhante aos picos de insulina, que ocorrem principalmente às refeições. Já as injeções de insulina de ação intermediária e longa atuam de forma semelhante ao fornecimento basal e são aplicadas em 1 ou 2 aplicações diárias, ou até 3 vezes ao dia, a fim de proporcionar o componente “basal” da insulinização. Com frequência, para um bom tratamento com insulina, seguro e eficaz, minimizando o risco de hipoglicemias, utilizam-se várias aplicações diárias de diferentes insulinas.

Pessoas com DM-1 devem receber invariavelmente insulinoterapia em esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina e com monitorização frequente da glicemia capilar (no mínimo antes das refeições e quando suspeita de hipoglicemia). O esquema de insulinização para DM-1 deve incluir uma insulina de ação intermediária ou lenta (insulina NPH humana ou análogos de longa duração) e uma insulina de liberação rápida ou ultra-rápida (regular humana ou análogos de curta duração), com doses fracionadas em três a quatro aplicações diárias.

A administração de insulina através de sistema eletrônico de liberação controlada em tecido subcutâneo, também conhecido como bomba de infusão subcutânea de insulina (BISI), é uma tecnologia relativamente recente e que ainda não

demonstrou superioridade em comparação ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina. O uso de BISI foi comparado ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em uma metanálise envolvendo pacientes com DM-1 com diferentes idades. Apenas sete estudos desta metanálise incluíram pacientes com idade abaixo de 18 anos. A metanálise mostrou que o uso de BISI se associou com redução em torno de 0,3% na HbA1c, o que é uma redução pouco significativa do ponto de vista clínico. Outra revisão sistemática mostrou melhor controle glicêmico (média de redução de 0,3%) em favor do uso da BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em adultos com DM-1. Entretanto, este resultado foi fortemente influenciado por um estudo em que os pacientes apresentavam médias mais elevadas de HbA1c basal em relação aos demais estudos. Portanto, não há evidências científicas consistentes no momento que demonstre superioridade (maior eficácia e maior segurança) do uso de BISI em relação ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina no tratamento de crianças com DM-1.

Com relação ao monitoramento da insulinoterapia, pacientes com DM-1 devem ter monitorização frequente da glicemia capilar (no mínimo antes das refeições e quando suspeita de hipoglicemia). A monitorização da glicemia capilar pelo paciente é indicada para todos os pacientes com DM-1. Mais recentemente vem sendo estudada uma nova tecnologia de monitorização contínua da glicemia, onde medidas de glicose intersticial são realizadas a cada 5 min, com ou sem a visualização em tempo real pelo paciente, e avaliadas posteriormente pelo médico para ajustes de insulina. O uso deste sistema em pessoas com DM-1 se associou a discreta redução de HbA1c em comparação à monitorização da glicemia capilar (-0,2% a -0,3%). Portanto, não há evidência científica consistente no momento que demonstre superioridade (maior eficácia e maior segurança) do uso da monitorização contínua da glicemia em relação à monitorização da glicemia capilar para crianças com DM-1.

4) Sobre o registro pela ANVISA

O produto para saúde denominado tecnicamente de SISTEMA DE INFUSÃO DE INSULINA e comercialmente conhecido como ACCU-CHEK SPIRIT COMBO® (Roche Diabetes Care GMBH – Alemanha) possui registro na ANVISA (número

81414021694) com validade até 30 de julho de 2025. O referido produto para saúde apresenta classificação de risco nível III - ALTO RISCO. A indicação de uso sugerida pelo fabricante do ACCU-CHEK SPIRIT COMBO® é exclusiva para administração subcutânea ou intraperitoneal contínua de insulina, de análogo de insulina de ação ultrarrápida ou de insulina regular 100UI.

5) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há previsão de incorporação desta tecnologia pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). A CONITEC, em sua 63ª reunião ordinária, no dia 31 de janeiro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS do sistema de infusão contínua de insulina (bomba de infusão de insulina) apresentada pela Roche Diabetes Care Brasil Ltda (processo NUP 25000.473895/2017-85) para o tratamento de pacientes com DM-1. Na ocasião, os estudos apresentados não forneceram evidências suficientes dos benefícios clínicos da terapia, cuja avaliação econômica foi considerada limitada e sem modelo bem definido. A matéria foi encaminhada à consulta pública de número 8 publicada no Diário Oficial da União em 27 de fevereiro de 2018. O prazo da consulta pública foi finalizado em 19 de março de 2018 e, no momento, a CONITEC avalia os dados da consulta pública sobre a referida demanda, conforme disponível no site da CONITEC (Última atualização em 20 de agosto de 2018, 10h56).

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

No site da CONITEC consta disponível a íntegra do PCDT para o tratamento de DM-1 (Relatório de Recomendação nº 359 e Portaria Conjunta nº 08 - 16/03/2018). Nele, estão definidas as recomendações baseadas nas melhores evidências atualmente disponíveis e a proposição de abordagem prática para tratar pacientes com DM-1. Contudo, é evidente a não recomendação pelo PCDT do uso de bomba de infusão de insulina em pacientes com DM-1 com objetivo de melhorar o controle glicêmico ou reduzir a ocorrência de hipoglicemias. Tal recomendação baseia-se em

dados da literatura que revelam benefícios de pequena magnitude que não justificam os custos da tecnologia em comparação à terapêutica corrente disponível.

A seguir, trecho disponível no PCDT sobre o tema: “Uma vez que crianças com DM-1 são mais suscetíveis a episódios de hipoglicemia, BISI com sistema preditor de hipoglicemias é uma tecnologia de interesse. Entretanto, os estudos em crianças são poucos, e restritos a faixas etárias específicas. Estes estudos são em geral com pequeno número de pacientes e observacionais ou do tipo antes e depois, delineamentos reconhecidamente sujeitos a múltiplos vieses. Recentemente dois ensaios clínicos abertos mostraram redução de hipoglicemias em crianças que utilizaram BISI com sistema preditor de hipoglicemias vs. BISI sem o sistema, incluindo avaliação de eficácia e segurança no período de 6 meses em apenas um deles. O controle glicêmico e a qualidade de vida não foram melhores no grupo que usou BISI com sistema preditor de hipoglicemias. Mais estudos devem ser realizados para avaliação de eficácia e segurança por períodos maiores de tempo, especialmente em crianças pequenas”.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Ministério da Saúde dispõe de linha de cuidado para DM-1, com o objetivo de controlar a glicemia e desenvolver o autocuidado nos pacientes. Parte da estratégia inclui a prescrição de insulinas em esquema intensivo (esquema basal-bolus com múltiplas doses). As insulinas disponíveis pelo SUS são: insulina de ação intermediária ou lenta (insulina NPH humana ou análogas de longa duração) e insulina de liberação rápida ou ultrarrápida (regular humana ou insulina análoga de ação rápida). Em relação aos produtos para saúde demandados pela ação (bomba de infusão subcutânea de insulina (BISI) e sistema de monitorização contínua de glicemia), apesar de aprovados pela ANVISA para uso no Brasil, não estão disponíveis no SUS. As evidências que justificam a não incorporação destes produtos para saúde no SUS foram explicitadas acima e estão mais detalhadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diabetes Mellitus tipo 1, do Ministério da Saúde, de março de 2018.

8) Custo do tratamento

Segue abaixo informação com o valor extraído do Banco de Preços em Saúde (BPS), Ministério da Saúde, correspondente ao seguinte período: 23-02-2017 a 23/08/2018.

PREÇO UNITÁRIO PRATICADO EM COMPRAS PÚBLICAS** R\$ 13.800,00

** Consulta realizada em 23 de agosto de 2018.

9) Conclusão

Não há evidências científicas consistentes no momento que demonstre superioridade (maior eficácia e maior segurança) do uso de sistemas eletrônicos de infusão de insulina e monitorização contínua de glicemia em relação ao tratamento clássico com múltiplas doses de insulina associado ao monitoramento capilar da glicemia em crianças com DM-1. Estudos do tipo avaliação econômica (custo-eficácia, custo-benefício) desta tecnologia também são limitados até o momento.

10) Referências

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas/ Produtos para Saúde. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351372313201764/>>. Acesso em 23 de agosto de 2018.
2. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Consultas Públicas 2018 – Encerradas. Disponível em:
<<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2018-encerradas>>. Acesso em 23 de agosto de 2018.
3. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação. Disponível em:
<http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Bombalnfus_ao_Insulina_CP08_2018.pdf>. Acesso em 23 de agosto de 2018.
4. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolos e Diretrizes. Disponível em:

- <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_DM_2018.pdf>. Acesso em 23 de agosto de 2018.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <<http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>>. Acesso em 23 de agosto de 2018.
 6. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: a nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(1):63-70.
 7. Association AD. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S64-S74.
 8. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Tipo 1. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. Setembro de 2017.
 9. Standards of medical care in diabetes - 2017. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40, Supp 1, Jan/2017.
 10. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. The Cochrane Library, Jun/2016.
 11. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. *Diabetes Care* 2016;39:1378–1383.
 12. Kähler P, Grevstad B, Almdal T, Glud C, Wetterslev J, Lund SS, et al. Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with metaanalyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ Open.* 2014;4(8):e004806.
 13. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(2):CD009122.
 14. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD006297. 43. Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of

- insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(11):978-86.
15. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD005103.
 16. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):336-47. 60.
 17. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ, Dutch Insulin Pump Study G. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care.* 2002;25(11):2074- 80.