



NOTA TÉCNICA Nº 175

Solicitante: Dra. Alda Maria Holanda Leite, 03ª Vara da Infância e Juventude

Número do processo: 0109170-2.2018.8.06.0001

Data: 09/11/2018

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
1. Considerações teóricas	2
2. Eficácia do medicamento	3
3. Evidências científicas	4
4. Dos Riscos	5
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	6
6. Sobre a liberação na ANVISA	7
7. Sobre a incorporação pela CONITEC	7
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS	7
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	8
10. Custo da medicação	8
11. Conclusões	8
12. Respostas aos questionamentos	9
13. Referências	12

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso de bomba de infusão de insulina (BISI) para o tratamento da diabetes tipo 1.

1) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura).

Diabetes mellitus (DM) é uma doença endócrino-metabólica de etiologia heterogênea, caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos da secreção ou da ação da insulina. A doença pode cursar com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas, micro (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular). O DM do tipo 1 (DM 1) caracteriza-se pela destruição das células beta pancreáticas, determinando deficiência absoluta de insulina, o que torna essencial o uso de insulina como tratamento, para prevenir cetoacidose, coma, eventos micro e macrovasculares e morte. A destruição das células beta é geralmente causada por processo auto-imune, o qual pode ser detectado pela presença de auto-anticorpos circulantes no sangue periférico (antidescarboxilase do ácido glutâmico ou anti-GAD, anti-ilhotas e anti-insulina). Em menor proporção, a causa é desconhecida (idiopático). A destruição das células beta geralmente é rapidamente progressiva. O pico de incidência do DM 1 ocorre em crianças e adolescentes, entre 10 e 14 anos, mas pode ocorrer também, menos comumente, em adultos de qualquer idade. Nos adultos, o DM 1 pode ter desenvolvimento lento e progressivo de acordo com a deficiência de insulina. Em 2010 o DM atingia 6,4% da população adulta mundial (20 a 79 anos); para 2030 a estimativa é de que a cifra atingirá 7,7%. A maior parte deste aumento se dará em países em desenvolvimento. No Brasil, dados de revisão sistemática mostraram prevalência de DM por auto-relato de 5,6%, pela glicemia de jejum de 6,6%, e associando a mais de um método diagnóstico de 11,9%. Além disso, houve aumento na prevalência (associação de mais de um método diagnóstico) entre 1980 (7,4%) e 2010 (15,7%), o que pode ter sido resultado de diagnósticos mais frequentes. Padrões temporais desfavoráveis de estilos de vida observados no país também podem ter aumentado a incidência de DM no período, contribuindo para esse crescimento. A maior parte desses dados não identifica se o indivíduo é portador de DM 1 ou 2, mas sabe-se que aproximadamente 90% destes corresponde a pessoas com DM 2. A variação global na incidência de DM 1 é alta e



no Brasil, estima-se que ocorram 25,6 casos por 100,000 pessoas/ano, o que é considerado um índice elevado.

O diagnóstico de DM 1 geralmente é feito em paciente jovem (criança, adolescente e mesmo adulto jovem) com sinais e sintomas de hiperglicemia grave (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento), que evoluem rapidamente e podem progredir para cetose, desidratação e acidose metabólica, especialmente na presença de estresse agudo. Para o diagnóstico, é necessária a demonstração de hiperglicemia.

O tratamento da pessoa com DM 1 possui cinco componentes principais: educação em diabetes, insulino terapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática de exercício físico. É um tratamento complexo em sua prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente que precisa ser capacitado para tal. A educação dos pacientes e familiares para o autocuidado envolve processos de educação sobre: alimentação saudável, contagem de carboidratos, prática de exercícios físicos, identificação e tratamento da hipoglicemia, administração de insulina, insulino terapia intensiva e AMG.

2) Eficácia do medicamento

As BISI são dispositivos mecânicos com comando eletrônico que injetam insulina de forma contínua, a partir de um reservatório, para um cateter inserido no subcutâneo, geralmente na parede abdominal (região periumbilical), nádegas e/ou coxas (ocasionalmente). Estes aparelhos simulam a fisiologia normal, com liberação contínua de insulina (basal) e por meio de pulsos (bolus) nos horários de refeições ou para correções de hiperglicemia. A partir de 1993, o tratamento intensivo, através de esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina NPH humana e insulina regular humana ou bomba de infusão subcutânea de insulina (BISI) tornou-se o tratamento preconizado para pacientes com DM 1.

3) Evidências científicas

De acordo com o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1**, de Março/2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), estudos comparando o uso de BISI e o esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina até o momento não conseguiram identificar evidência de superioridade da BISI, considerando as diversas limitações dos estudos conduzidos até o momento.

Um estudo de metanálise da Cochrane entre pacientes com DM 1 de idades variadas, dos quais sete destes estudos incluíram pacientes abaixo de 18 anos,



mostrou que o uso de BISI se associou com redução em torno de 0,3% na HbA1c. 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.

Em relação à frequência de hipoglicemias, os resultados dos ensaios clínicos incluídos na metanálise da Cochrane são variados (alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, enquanto outros não mostram qualquer redução) e a metanálise não demonstrou benefício em termos de redução de hipoglicemias graves. Outra metanálise que também avaliou pacientes adultos com DM 1, em tratamento com BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina mostrou melhor controle glicêmico (-0,2% IC 95% -0,3 – 0,1) a favor do uso da BISI e não observou benefício em termos de redução de hipoglicemias. Em relação à qualidade de vida, uma metanálise sugere que os pacientes em uso de BISI sentiam-se mais satisfeitos, com alguns estudos relatando melhora na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, estes dados devem ser vistos com cautela, uma vez que apenas três estudos eram ensaios clínicos randomizados, as análises tenham usado diferentes instrumentos e nenhum dos estudos tenha reportado diferença clinicamente significativa. Outra revisão sistemática de ensaios clínicos que utilizaram BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em crianças mostrou melhora da satisfação/qualidade de vida dos pais ou cuidadores na maioria dos estudos que avaliaram este desfecho, embora também o tenham feito com diferentes instrumentos.

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 apenas num 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.

4) Dos Riscos

A partir de 1993, o tratamento intensivo, através de esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina NPH humana e insulina regular humana ou bomba de



infusão subcutânea de insulina (BISI) tornou-se o tratamento preconizado para pacientes com DM 1 pois, além do controle dos sintomas de hiperglicemia, este manejo mais intensivo mostrou-se capaz de reduzir o desenvolvimento e a progressão das complicações crônicas micro e macrovasculares da doença em comparação com o tratamento convencional. No entanto, o tratamento intensivo determina maior risco de hipoglicemias, incluindo hipoglicemias graves (definidas como episódio de hipoglicemia onde há a necessidade da intervenção de uma terceira pessoa para resolução do quadro e recuperação do paciente). O risco de hipoglicemias graves pode ser três vezes maior quando em tratamento intensivo em comparação ao tratamento não intensivo, sendo um importante fator limitante à eficácia da terapia insulínica intensiva. Os estudos comparando esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina NPH humana e insulina regular humana com bomba de infusão subcutânea de insulina (BISI) não observam benefício em termos de redução de hipoglicemias

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da diabetes tipo 1:

- Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml ;
- Insulina regular: solução injetável 100 UI/ml ;
- Insulina análoga de ação rápida: solução injetável 100 UI/ml.
- Insulina análoga de longa ação : solução injetável 100 ui/ml

6) Sobre a liberação pela ANVISA

Especificação	Registro na ANVISA
Aplicador quick set MMT-395	10339190272
Reservatório de insulina (paradigm reservoir) MMT 332A	10339190270
Transmissor guardian link 2 - MMT-7008A	10339190656
Sensores enlite de glicose contínua - MMT-7008a	10339190312
Sistema Minimed 640G MMT 1752	10339190656
Conjunto de infusão Quik-set MMT-397	10339190272
Care Link USB black MMT-7306	10339190309
Insulina novorapid ou Humalog 2	Vários
Tiras reagentes para glicemia capilar - accu-check	Vários



7) Sobre a incorporação pela CONITEC

De acordo com o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1**, de Março/2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), as BISI não estão incorporadas no SUS.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

As Bombas de infusão de insulinas não estão incorporadas no SUS.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1**, de Março/2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) contempla os seguintes fármacos:

- Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml ;
- Insulina regular: solução injetável 100 UI/ml ;
- Insulina análoga de ação rápida: solução injetável 100 UI/ml.
- Insulina análoga de longa ação: solução injetável 100 UI/ML

10) Custo da medicação

ESPECIFICAÇÃO	CUSTO MENSAL	CUSTO SEMESTRAL
Aplicador quick set MMT-395	83,00	83,00
Reservatorio de insulina (paradigm)MMT 332A	163,00	163,00
Transmissor guardian link 2 - MMT-7008A	2.821,00	2.821,00
Sensores enlite de glicose contínua - MMT- 7008a	1.729,00	10.374,00
Sistema Minimed 640G MMT 1752	16.999,00	16.999,00
Conjunto de infusão Quik-set MMT-397	837,00	5022,00
Care Link USB black MMT-7306	238,00	238,00
Insulina novorapid ou Humalog 2	68,69	824,28
Tiras reagentes para glicemia capilar - accu-check-performa	109,90	1.648,50

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



11) Conclusões

O uso de BISI foi comparado ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em metanálises de ensaios clínicos randomizados, mostrando redução pequena e clinicamente pouco relevante da HbA1c (em torno de 0,3%). Em relação à ocorrência de hipoglicemias, as metanálises mostraram resultados variados: alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, enquanto outros não mostram qualquer redução.

Considerando o desfecho qualidade de vida, as evidências ainda são insuficientes para dar suporte à inclusão dessa tecnologia. De fato, uma metanálise sugere que os pacientes em uso de BISI sentiam-se mais satisfeitos, mas apenas três estudos eram ensaios clínicos randomizados, as análises utilizaram diferentes instrumentos e nenhum dos estudos reportou diferença clinicamente significativa.

Não há dados na literatura demonstrando que o uso da BISI ofereça algum benefício em reduzir início ou progressão de complicações crônicas do DM ou reduzir mortalidade.

Com base nessas informações da literatura, embora individualmente existam pessoas que se sintam beneficiadas por esta tecnologia, não há embasamento suficiente para sugerir sua utilização. Além disso, os benefícios são de pequena magnitude, não justificando os custos desta tecnologia, que são maiores do que os que se dispensa com a terapêutica usual para o DM tipo 1.

12) Respostas aos Questionamentos

1) *Qual o tratamento disponibilizado pelo sistema público para a doença que acomete o autor?*

- Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml ;
- Insulina regular: solução injetável 100 UI/ml ;
- Insulina análoga de ação rápida: solução injetável 100 UI/ml.
- Insulina análoga de longa ação :solução injetável 100 ui/ml

2) *As substâncias listadas e o equipamento pleiteado na ação são aprovados pela ANVISA e incorporadas ao SUS?*

Sim, são aprovados, não, não são incorporados.



- 3) *Existem estudos que comprovam a eficácia das referidas drogas, e qual o índice de cura, assim como há a possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente?*

Não. A doença é incurável.

- 4) *Existem outras drogas similares que sirvam de forma igualmente eficaz? (Em caso positivo, indicar um comparativo de preços, se aprovada pela ANVISA e se incorporado ao SUS?)*

Sim (a medicação pleiteada não está incorporada ao SUS).

- 5) *Os medicamentos são produzidos-fornecidos por empresa sediada no país ou depende de importação?*

São importados e o registro na ANVISA pertence exclusivamente a MEDTRONIC COMERCIAL LTDA.

- 6) *Qual o prazo necessário para fornecimento?*

Informação indisponível em revisão de literatura.

- 7) *Existe alguma outra observação a ser feita?*

O uso de BISI foi comparado ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em metanálises de ensaios clínicos randomizados, mostrando redução pequena e clinicamente pouco relevante da HbA1c (em torno de 0,3%). Em relação à ocorrência de hipoglicemias, as metanálises mostraram resultados variados: alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, enquanto outros não mostram qualquer redução.

Considerando o desfecho qualidade de vida, as evidências ainda são insuficientes para dar suporte à inclusão dessa tecnologia. De fato, uma metanálise sugere que os pacientes em uso de BISI sentiam-se mais satisfeitos, mas apenas três estudos eram ensaios clínicos randomizados, as análises utilizaram diferentes instrumentos e nenhum dos estudos reportou diferença clinicamente significativa.

Não há dados na literatura demonstrando que o uso da BISI ofereça algum benefício em reduzir início ou progressão de complicações crônicas do DM ou reduzir mortalidade.



Com base nessas informações da literatura, embora individualmente existam pessoas que se sintam beneficiadas por esta tecnologia, não há embasamento suficiente para sugerir sua utilização. Além disso, os benefícios são de pequena magnitude, não justificando os custos desta tecnologia, que são maiores do que os que se dispensa com a terapêutica usual para o DM tipo 1.



13) Referências

1. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1**, de Março/2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).
2. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 13th Edition ed2016.
3. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
4. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94(3):311-21.
5. Telo GH, Cureau FV, de Souza MS, Andrade TS, Copês F, Schaan BD. Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2016;8(1):65.
6. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. Lancet. 2011;377(9781):1949-61.
7. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care. 2000;23(10):1516-26.
8. Negrato CA, Lauris JRP, Saggioro IB, Corradini MCM, Borges PR, Crês MC, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2015 in Bauru, Brazil. Diabetes Res Clin Pract. 2017;127:198-204.
9. Aplicação de Insulina: Dispositivos e técnica de aplicação. 2015. Disponível <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/002-Diretrizes-SBDAplicacao-Insulina-pg219.pdf>.
10. 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.
11. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials



- of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):729-40.
12. 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.
 13. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(1):52-8.
 14. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 7;(6):CD005542).
 15. Szypowska, Agnieszka, et al. "Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry." *Pediatric diabetes* 17.S23 (2016): 38-45.
 16. Biester, Torben, et al. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients." *Diabetes technology & therapeutics* 19.3 (2017): 173-182.
 17. Battelino, Tadej, et al. "Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial." *Diabetes care* 40.6 (2017): 764-770. 34
 18. Battelino T et al. e Abraham MB, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive LowGlucose Management System: A Long-Term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017.