



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 525 (COMPLEMENTAR À NOTA NÚMERO 90)

**Solicitante:** Exma. Sra. Juíza Dra. Nadia Maria Frota Pereira

**Vara:** 15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0108269-64.2018.9.06.0001

**Tipo de solicitação:** Material

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:** 18/01/2020

**Data do Parecer:** 28/01/2020

## SUMÁRIO

| TÓPICO   | Pág |
|--|-----|
| 1. Tema -----  | 2   |
| 2. Considerações teóricas -----  | 2   |
| 3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----   | 3   |
| 4. Sobre o registro pela ANVISA e os custos do tratamento -----  | 7   |
| 5. Sobre a recomendação da CONITEC -----   | 8   |
| 6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público ----- | 8   |
| 7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----   | 8   |
| 8. Conclusões -----  | 9   |
| 9. Sobre as perguntas formuladas -----   | 9   |
| 10. Referências -----  | 12  |



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Avaliação tecnológica do uso de **insumos para bomba de infusão contínua de insulina** para paciente de 18 anos com diabetes mellitus do tipo 1 com crises de hipoglicemia e hiperglicemia apesar do uso de insulinas com Glargina e Humalog Lispro.

### 2) Considerações teóricas

O diabetes melito (DM) é uma doença endócrino-metabólica de etiologia heterogênea, que envolve fatores genéticos, biológicos e ambientais, caracterizada por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção ou na ação da insulina. Essa doença pode evoluir com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas - microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica e doença cerebrovascular).

O DM do tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela destruição das células beta pancreáticas, determinando deficiência na secreção de insulina, o que torna essencial o uso desse hormônio como tratamento, para prevenir cetoacidose, coma, eventos micro- e macrovasculares e morte.

Em 2015, o DM atingia 8,8% da população adulta mundial com 20 a 79 anos; para 2040, a estimativa é que atingirá 13,6% da população mundial nessa faixa etária. O DM1 representa cerca de 10% dos casos de diabetes melito. No Brasil, estima-se que ocorram 25,6 casos por 100.000 habitantes por ano, o que é considerado uma incidência elevada.

O diagnóstico de DM1 é geralmente realizado em pacientes jovens (crianças, adolescentes e mesmo adultos jovens) com sinais e sintomas de hiperglicemia grave (poliúria, polidipsia, polifagia, noctúria e perda de peso inexplicada). A confirmação do diagnóstico é feita pela comprovação laboratorial da hiperglicemia, que, na maioria das vezes, é feita com uma glicemia aleatória maior do que 200 mg/dL. O diagnóstico



também pode ser feito a partir de duas aferições de glicose em jejum acima de 126 mg/dL ou de hemoglobina glicada superior a 6,5%.

O tratamento do paciente com DM1 inclui cinco componentes principais: educação sobre diabete, insulinoaterapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico. O tratamento intensivo com o uso de esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina NPH humana e insulina regular humana tornou-se o tratamento preconizado para pacientes com DM desde a década de 90. O fluxograma terapêutico deverá ocorrer da seguinte forma: Insulina NPH associada à insulina regular; insulina NPH associada à insulina análoga de ação rápida; e insulina análoga de ação rápida associada à insulina análoga de ação prolongada.

A educação dos pacientes e seus 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, insulinoaterapia intensiva e AMG e a detecção de complicações. Os objetivos de controle glicêmico devem ser determinados individualmente, de acordo com a idade do paciente e a capacidade de identificar e tratar hipoglicemias.

### **3) Eficácia do tratamento e evidências científicas**

Os sistemas de infusão contínua de insulina (SICI) são conhecidos como bombas de insulinas e constituem 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 ou, ocasionalmente, coxas. Estes aparelhos simulam a fisiologia normal, com liberação contínua de insulina (basal) e por meio de aplicações em pulso (bolus) nos horários de refeições ou para correções de hiperglicemia.

O uso de SICI não substitui o cuidado do paciente no controle da alimentação e monitorização da glicemia, além de requerer outros dispositivos para manutenção do tratamento e cuidado do paciente como o uso de cateteres.



Estudos comparando SICI e o esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina identificaram, até o momento, um benefício controverso e, quando presente, de magnitude limitada com o emprego de SICI.

Yeh HC et al em revisão sistemática e metanálise sobre eficácia comparativa e segurança dos métodos de liberação de insulina e monitoramento glicêmico para diabetes melito concluíram que a infusão contínua de insulina subcutânea e as injeções diárias múltiplas têm efeitos semelhantes no controle glicêmico e hipoglicemia, exceto que o SICI tem um efeito favorável no controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 1. A meta-análise mostrou que o uso de SICI se associou com redução em torno de 0,3% na HbA1c.

Fatourechí MM et al em revisão sistemática mostraram melhor controle glicêmico (média de redução de 0,3%) em favor do uso do SICI 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 (Yeh et al) são variados - alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, enquanto outros não mostram qualquer redução. A metanálise não demonstrou benefício em termos de redução de hipoglicemias graves.

Fatourechí e cols, em metanálise que também avaliou pacientes adultos com DM 1 em tratamento com SICI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina, mostraram melhor controle glicêmico (-0,2%; IC 95% -0,3 a -0,1) em favor do uso do SICI, mas 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.

Pankowska et al, em revisão sistemática de ensaios clínicos que utilizaram SICI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em crianças, mostraram 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.

Embora a maioria dos estudos de múltiplas injeções diárias versus infusão de insulina subcutânea contínua (SICI) tenha sido pequena e de curta duração, uma revisão sistemática e uma metanálise concluíram que existem diferenças mínimas entre as duas formas de terapia intensiva de insulina na A1C (média combinada entre diferença de grupos que favorecem a terapia com bomba de insulina - 0,30% [IC 95% - 0,58 a -0,02]) e taxas de hipoglicemia grave em crianças e adultos.

A terapia com bomba de insulina com capacidade de interromper a infusão de insulina em um nível de glicose pré-estabelecido, como o modelo MiniMed 640G, foi comparada com um modelo de bomba que não dispunha do mecanismo de interrupção da infusão guiado por limiar glicêmico em pacientes com hipoglicemia noturna. Ao longo de um período de três meses, houve uma redução em 31% do nível de eventos hipoglicêmicos noturnos com o primeiro modelo de infusor (1,2 versus 2,2 por paciente-semana,  $p < 0,001$ ). Evento severo de hipoglicemia foi encontrado em 3% dos pacientes no grupo controle e em 0% dos doentes no braço experimental. Não houve diferença do nível de hemoglobina glicada entre os grupos.

Em outro estudo, 95 pacientes com DM1 foram tratados de forma aleatória com bomba de insulina convencional ou com uma bomba com a característica de interromper a infusão em caso de hipoglicemia. Após seis meses, a taxa de eventos hipoglicêmicos moderados e severos foi significativamente inferior no segundo grupo (9,5 versus 34,2 eventos por 100 pacientes-mês).



O relatório da CONITEC de 2018 selecionou quatro estudos para avaliar a eficácia dos sistemas de bomba de insulina: dois deles apresentaram qualidade alta, um estudo de qualidade moderada e outro de baixa qualidade, conforme a ferramenta AMSTAR. Os desfechos avaliados foram os níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c) e episódios de hipoglicemia. A redução dos níveis de HbA1c nos estudos selecionados variou de 0,18% a 0,55%, um valor que não foi considerado de significado clínico expressivo pelo órgão. Os eventos de hipoglicemia leve, grave e noturna não demonstraram diferenças significativas entre os grupos em uso do SICI ou com múltiplas doses de insulina, em crianças e adultos com DM1. Não foram identificadas evidências suficientes em relação a eventos adversos, complicações tardias do diabetes e mortalidade. A CONITEC optou por não recomendar a incorporação da bomba de insulina ao SUS, por considerar que não havia evidências definitivas e que os estudos econômicos apresentados eram frágeis. O modelo MiniMed 640G, ao qual a paciente teve acesso através de processo judicial, não foi avaliado no parecer da CONITEC.

As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Inglaterra e Escócia (*National Institute for Health and Care Excellence - NICE*) e da Austrália (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC*) recomendam o uso de SICI para pacientes com DM1 com algumas restrições, apesar de o grupo clínico da agência australiana reconhecer que as evidências não apoiam conclusivamente os benefícios clínicos da terapia com bomba de insulina. Ao contrário destas, estudo realizado pela agência canadense (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*) conclui que a eficácia clínica sobre a utilização do SICI comparado ao MDI ainda é incerta. As diretrizes canadenses (*Canadian Diabetes Association*) orientam que os alvos glicêmicos em adultos com DM1 podem ser alcançados tanto com SICI como com MDI.

Em resumo, as evidências disponíveis não suportam a superioridade do SICI comparado a terapia com MDI. Os estudos selecionados neste relatório indicam uma discreta redução nos níveis de HbA1c favorecendo o SICI comparado à terapia de MDI, considerada de magnitude pouco expressiva. Sistema com capacidade de



interromper a infusão de insulina em um nível de glicose pré-estabelecido, como o modelo MiniMed 640G, podem contribuir para reduzir modestamente os casos de hipoglicemia grave em casos selecionados, a um custo expressivo. Sistemas de infusão de insulina não foram considerados custo-efetivos em análise da CONITEC.

#### 4) Sobre o registro pela ANVISA e os custos do tratamento

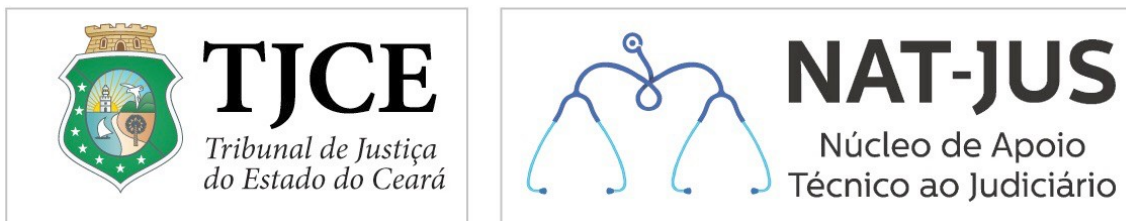
| Produto   | Código     | Registro ANVISA | Valor unitário | Custo médio estimado do tratamento mensal | Custo médio estimado do tratamento anual |
|---|------------|-----------------|----------------|---|--|
| Quick set cânula de 9 mm e tubo de 60 cm compatível com bomba de insulina PARADIGMA 1 caixa com 10 unidades | MMT-397    | 10349000761     | R\$875,33      | R\$875,33                                 | R\$ 10.503,96                            |
| CARE LINK USB BLACK   | MMT-7306   | 10339190656     | R\$ 238,00     | -   | R\$ 238,00                               |
| Sensores Enlite 1 caixa com 5 unidades  | MMT-7008 A | 10339190451     | R\$ 1.729,00   | R\$ 1.729,00                              | R\$ 20.748,00                            |
| Reservatórios 3 mL 1 caixa com 10 unidades  | MMT-332 A  | 10349000772     | R\$ 170,47     | R\$ 170,47                                | R\$ 2.045,64                             |
| Transmissor GUARDIAN LINK (unidade)   | MMT-7730   | 10339190656     | R\$ 2.821,00   | -   | R\$ 2.821,00                             |
| Aplicador de conjunto de infusão quick set 1 unidade  | MMT-39501  | 10339190656     | R\$ 83,00      | -   | R\$ 83,00                                |
| Enlite Serter aplicador de sensor (unidade)   | MMT-7510   | 10339190451     | R\$ 88,00      | -   | R\$ 88,00                                |

(Consulta realizada no Painel de Preços em 22/01/2021).

| Princípio ativo | Apresentação | PMVG | Aprovadas pela ANVISA/Incorporadas ao SUS | Custo médio estimado do | Custo médio estimado |
|-----------------|--------------|------|---|-------------------------|----------------------|
|                 |              |      |   |                         |                      |

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

nat.ceara@tjce.jus.br



|                  |                                |           |     | tratamento mensal | do tratamento anual |
|------------------|--------------------------------|-----------|-----|-------------------|---------------------|
| Insulina Asparte | 100 U/ML SOL INJ - 1FA 10 ML   | R\$ 78,45 | SIM | R\$ 156,90        | R\$ 1.882,80        |
| Insulina Glusina | 100 UI/ML SOL INJ - 1 FA 10 ML | R\$ 57,25 | SIM | R\$ 114,50        | R\$ 1.374,00        |
| Insulina Lispro  | 100 UI/ML SOL INJ - 1 FA 10 ML | R\$ 61,31 | SIM | R\$ 122,62        | R\$ 1.471,44        |

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG

| Insumo                             | Valor unitário | Custo médio estimado do tratamento mensal | Custo médio estimado do tratamento anual |
|------------------------------------|----------------|---|--|
| Tiras de teste Accu-Check PERFORMA | R\$ 103,18     | R\$ 371,44                                | R\$ 4.539,92                             |
| Pilha energizer AAA                | R\$ 7,00       | R\$ 28,00                                 | R\$ 336,00                               |

##### 5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

De acordo com a Portaria nº 38, de 11 de setembro de 2018, a CONITEC recomendou a não incorporação do sistema de infusão contínua de insulina Accu-Chek Combo para o tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ao SUS. O sistema MiniMed 640G não foi avaliado pela órgão.

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

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Diabetes Tipo 1 não recomenda o uso de sistema de infusão contínuo (SICI) em pacientes com DM tipo 1 com objetivo de melhorar o controle glicêmico ou reduzir a ocorrência de hipoglicemias.

##### 7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

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

nat.ceara@tjce.jus.br





De acordo com o PCDT para tratamento da Diabetes Mellitus tipo I, o tratamento disponibilizado pelo SUS, contempla os seguintes fármacos e insumos:

- Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml ;
- Insulina ação rápida (regular): solução injetável 100 UI/ml ;
- Insulina análoga de ação rápida: este grupo é formado por três representantes: asparte, lispro e glulisina, solução injetável 100 UI/ml com sistema de aplicação;
- Insulina análoga de longa ação: solução injetável 100 UI/ML com sistema de aplicação;
- Tiras reagentes de medida de glicemia capilar;
- Seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina;
- Lancetas para punção digital;
- Agulha para caneta aplicadora de insulina.

## 8) Conclusões

Apesar da paciente encontrar-se fora da meta terapêutica por elevação da hemoglobina glicada e do relato de episódios de hipoglicemia, o uso de bomba de insulina apresentou evidência apenas modesta de melhor controle glicêmico, em magnitude que não foi considerada custo-efetiva no SUS. Sistemas de infusão contínua como a bomba Medtronic 640G parecem reduzir crises de hipoglicemias em casos selecionados e tiveram sua indicação parcialmente aprovada por alguns órgãos internacionais de avaliação tecnologia de saúde. Contudo, não há informação sobre a frequência, intensidade e repercussão orgânica dos eventos hipoglicêmicos sofridos pela parte autora. Não é possível avaliar se são complicações que justificariam o custeio pelo SUS de tecnologia de custo tão elevado. Em avaliação pela CONITEC e em sucessivos pareceres do NAT-JUS, a relação custo-benefício do sistema de infusão contínua de insulina, incluindo os custos com insumos, usados de forma contínua por longo prazo, foi considerado inadequado.

## 9) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

---

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

nat.ceara@tjce.jus.br



**a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento e insumos foram desenvolvidos para o tipo de doença da parte autora? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?**

Há evidências científicas, mas com impacto modesto em relação ao tratamento convencional com múltiplas injeções diárias com insulina. Sim, o medicamento e os insumos foram desenvolvidos para o tipo de doença da parte autora. Não há cura possível. São consideradas contraindicações para o uso da bomba de insulina uma baixa capacidade de entendimento ou falta de suporte familiar ou de enfermagem adequado; a má adesão à monitorização rigorosa dos níveis glicêmicos; e a presença de problemas psiquiátricos ou distúrbios alimentares, como anorexia nervosa e bulimia. Não há informação sobre contraindicação para a parte autora.

**b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?**

O score ECOG não se aplica neste caso.

**c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento e insumos pleiteados por outro que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?**

Sim. O SUS fornece diferentes tipos de insulina, além de materiais para aplicação e monitorização glicêmica (vide item 7). Já foram utilizados ela parte autora. O tratamento oferecido pelo SUS pode ser empregado, com pequena diferença de resultados em relação ao tratamento pleiteado pela parte autora.

**d) O medicamento e insumos prescritos somente prolongam a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora sua saúde e qualidade de vida? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?**



O tratamento prescrito oferece benefício considerado de relação custo-benefício inadequada no controle de hiperglicemia em relação ao tratamento convencional. Pode trazer benefício em casos selecionados de pacientes com crises hipoglicêmicas graves. Não há informação quanto à frequência, intensidade ou impacto orgânico das hipoglicemias sofridas pela parte autora.

**e) O medicamento e insumos prescritos têm registro na ANVISA e são disponibilizados pelo SUS?**

Sim, têm registro na ANVISA. Não são disponibilizados pelo SUS.

**f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?**

Sim, o SUS fornece diferentes tipos de insulina, além de materiais para aplicação e monitorização glicêmica (vide item 7).

**g) Existem outros medicamentos e insumos que tenham a mesma eficácia e eficiência do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros medicamentos e insumos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenham registro na ANVISA?**

Os medicamentos fornecidos pelo SUS têm eficácia similar àquele dos insumos pleiteados.

**h) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?**

A eficácia é semelhante. Tem-se descrito pequena melhora de hemoglobina glicada com o tratamento requerido, cuja magnitude não é considerada custo-efetiva.

**i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.**

O custo anual é estimado em R\$ 42.776,60.



**j) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o medicamento e insumos prescritos e requeridos judicialmente são imprescindíveis ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde?**

Considerando a carência de evidências quanto a um benefício sólido do emprego do sistema de infusão contínua de insulina, a relação custo-eficácia pobre, a disponibilidade de terapias alternativas e a ausência de informações sobre a frequência e intensidade de crises hipoglicêmicas com ameaça à função neurológica, há o entendimento de que os insumos prescritos não são imprescindíveis.

#### **10) Referências**

Bergental RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369:224.

Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1240.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Tipo 1. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. Setembro de 2017

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017 2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo : Editora Clannad, 2017

Standards of medical care in diabetes 2017. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40, Supp 1, Jan/2017

Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low Glucose Management System: A Long term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes Abraham MB1,2, Nicholas JA1,3, Smith GJ3, Fairchild JM4, King BR5, Ambler GR6, Cameron FJ7, Davis EA1,2, Jones TW8,2; PLGM Study Group. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):303 310. doi: 10.2337/dc17 1604. Epub 2017 Nov 30.

---

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

nat.ceara@tjce.jus.br



Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. Battelino T1,2, Nimri R3, Dovc K4, Phillip M3,5, Bratina N4. *Diabetes Care*. 2017 Jun;40(6):764-770. doi: 10.2337/dc16 2584. Epub 2017 Mar 28.