

Bomba de infusão de insulina como
adjuvante no tratamento de segunda
linha de pacientes com diabetes mellitus
tipo 1

Nº 375

Setembro/2018



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Bomba de infusão de insulina como
adjuvante no tratamento de segunda
linha de pacientes com diabetes mellitus
tipo 1

Brasília – DF
2018



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Artur Felipe Siqueira de Brito - DIRETOR DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelos de bombas de insulina disponíveis no Brasil	13
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	15
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.....	16
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	22
Figura 5 - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.....	45
Figura 6 - Hemoglobina glicosilada (HbA1c) em pacientes (a) iniciando o CSII para melhorar o controle glicêmico e (b) iniciando o CSII por outros motivos que não o de melhorar o controle glicêmico.	48
Figura 7 - Pacientes que iniciaram o tratamento com SICI (a) devido a hipoglicemia grave e (b) por outras razões que não hipoglicemia grave (◆ hipoglicemia grave; ● hipoglicemia com coma).	49
Figura 8 - Hemoglobina glicosilada (HbA1c) no início do estudo e a média anual de HbA1c ao longo do acompanhamento (de oito anos). As barras expressam o SD; as linhas horizontais nas barras expressam os valores médios. Todos os valores de HbA1c são expressos como porcentagens. As comparações no sétimo e oitavo anos não foram determinadas (n.d.) porque o número de pacientes era de ≤ 10	54
Figura 9 - Domínios IDSRQ de acordo com o sistema de tratamento. Box plots comparam domínios IDSRQ entre os grupos MDI e SICI por meio do teste de soma de postos de Wilcoxon. A PARTE SUPERIOR E INFERIOR DAS CAIXAS DENOTA os percentis 25 e 75; a linha representa a mediana. CSII: sistema de infusão contínuo de insulina.	64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Características do método de avaliação econômica apresentado pelo demandante.....	25
Quadro 2 - Indicações e contraindicações para o uso de SICI.	57
Quadro 3 - Recomendações e conclusões da Sociedade Brasileira de Diabetes.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Bombas de insulina COM REGISTROS REGULARES NO BRASIL	13
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do RELATÓRIO (PICO)	14
Tabela 3. Classificação da qualidade da evidência.	16
Tabela 4. Estudos incluídos no PTC do demandante.....	19
Tabela 5. Pergunta estruturada pela Secretaria-Executiva da CONITEC.	21
Tabela 6. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.....	23
Tabela 7. Impacto orçamentário em 5 anos.....	27
Tabela 8 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 08/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	33
Tabela 9- CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 08/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.	34
Tabela 10 - CONTRIBUIÇÕES SOBRE OS EFEITOS NEGATIVOS DA TECNOLOGIA.	42
Tabela 11 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 08/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.....	45
Tabela 12 - Características dos estudos ANEXADOS através das contribuições DE cunho técnico-científico.	46
Tabela 13 - Pontuação Total e Escores de Escalas Básicas Genéricas do Módulo de Diabetes para Child Self-Report e Parent Proxy-Report em pacientes tratados com SICI e MDI.	50



Tabela 14 - Características dos estudos incluídos pela MEDTRONIC.	52
Tabela 15 - Hazard ratio (intervalos de confiança de 95%) para vários resultados com o tratamento com SICI em comparação com MDI em 18.168 pessoas com DM 1 seguido por uma média de 6,8 anos de 2005 a 2012.	56
Tabela 16 - Características dos estudos incluídos pela ROCHE	59
Tabela 17 - Melhora na HbA1c após o início do CSII.	61
Tabela 18 - Principais desfechos: hipoglicemia severa e cetoacidose diabética com terapia SICI versus terapia com MDI.	62
Tabela 19 - População estudada.....	65
Tabela 20 - Impacto orçamentário ajustado em 5 anos.	65
Tabela 21. Estudos excluídos após leitura completa	80
Tabela 22. Características dos estudos incluídos	82
Tabela 23 - AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO QUE ConcordARAM totalmente COM a recomendação preliminar DA CONITEC.	84
Tabela 24 - AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO QUE ConcordARAM PARCIALmente COM a recomendação preliminar DA CONITEC.	84
Tabela 25 - AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO QUE DISCORDARAM PARCIALMENTE COM a recomendação preliminar DA CONITEC.	85
Tabela 26 - AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO QUE DISCORDARAM TOTALmente COM a recomendação preliminar DA CONITEC.	86
Tabela 27 - AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES S de cunho técnico-científico.	88
Tabela 28 – AVALIAÇÃO geral das contribuições.	90
Tabela 30 - ESTUDOS ANEXADOS NAS CONTRIBUIÇÕES de cunho técnico-científico, EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA.	91
Tabela 31 - ESTUDOS ANEXADOS NAS CONTRIBUIÇÕES DA EMPRESA MEDTRONIC, EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA.	92
Tabela 32 - ESTUDOS ANEXADOS NAS CONTRIBUIÇÕES DA EMPRESA ROCHE, EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA.....	92



SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	6
RESUMO EXECUTIVO	7
1. CONDIÇÃO CLÍNICA	10
1.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	10
1.2. TRATAMENTO RECOMENDADO.....	11
2. A TECNOLOGIA	12
2.1. DESCRIÇÃO.....	12
2.2. FICHA TÉCNICA.....	12
2.3. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	12
2.4. PRODUTOS REGISTRADOS NO PAÍS.....	12
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	14
3.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	14
3.2. BUSCA ADICIONAL DE EVIDÊNCIAS.....	21
3.3. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	25
3.4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	27
3.5. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	28
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
5. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	30
6. CONSULTA PÚBLICA.....	31
6.1. CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	33
6.2. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	44
6.3. AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	67
7. DELIBERAÇÃO FINAL.....	68
REFERÊNCIAS.....	69
ANEXO 01 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	76
ANEXO 02 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA REALIZADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	79
ANEXO 03 - ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ANÁLISE REALIZADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	80
ANEXO 04 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE REALIZADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	82
ANEXO 05 – AVALIAÇÃO DO CONTEÚDO DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	84
ANEXO 06 – AVALIAÇÃO DO CONTEÚDO DAS CONTRIBUIÇÕES DE CUNHO TÉCNICO-CIENTÍFICO	88
ANEXO 07 – CLASSIFICAÇÃO GERAL DE TODAS CONTRIBUIÇÕES	90
ANEXO 08 – MOTIVO DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS ANEXADOS PÓS-CONSULTA PÚBLICA	91



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 20/11/2017, pela Roche Diabetes Care Brasil LTDA sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do sistema de infusão contínua de insulina (SICI) associado ao Accu-Chek® Combo, como adjuvante no tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 que falharam à terapia com múltiplas doses de insulina (MDI), visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sistema de infusão contínua de insulina - SICI (ou bomba de infusão de insulina).

Indicação: Adjuvante no tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) que falharam à terapia com múltiplas doses de insulina (MDI).

Demandante: Roche Diabetes Care Brasil LTDA.

Contexto: O tratamento do paciente acometido de DM1 consiste na reposição de insulina endógena através do uso de insulina de ação rápida ou ultrarrápida, associada a uma insulina de ação intermediária ou prolongada, além da monitorização da glicemia capilar pelo paciente e medidas de autocuidado dos pacientes. Tanto o sistema de infusão contínua de insulina como a terapia com múltiplas doses de insulina são meios utilizados para obter o controle glicêmico do paciente com diabetes tipo 1.

Pergunta: O uso de bomba de infusão de insulina para o tratamento de segunda linha de pacientes com DM1 é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado à terapia com MDI?

Evidências científicas: O demandante apresentou três estudos observacionais sobre o uso do SICI associado ao Accu-Chek® Combo comparado a terapia com MDI em pacientes com DM1. Os desfechos avaliados nestes estudos foram classificados com qualidade baixa, em geral apresentaram um pequeno número de participantes. Os resultados dos estudos incluídos não foram discutidos e apesar de utilizarem métodos para a avaliação da qualidade das evidências, isso não foi ponderado nas conclusões. Portanto os resultados apresentados nestes estudos devem ser interpretados com cautela. Dessa forma, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou novas buscas na literatura, considerando todas as bombas de insulina disponíveis no mercado e não apenas a marca do demandante. Foram selecionados quatro estudos, 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%. No entanto, este valor não é considerado clinicamente significativo. Os eventos de hipoglicemia leve, grave e noturna não demonstraram diferenças significativas entre os grupos em uso da terapia SICI e MDI, em crianças e adultos com DM1. Não foram identificadas evidências suficientes em relação a eventos adversos, complicações tardias do diabetes e mortalidade.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise econômica parcial, incluindo apenas uma descrição dos custos referentes às complicações relacionadas aos níveis de HbA1c. A população utilizada nesta análise incluiu apenas 80% dos pacientes que utilizavam o SICI e apresentavam controle



glicêmico satisfatório, sem definição deste desfecho. No entanto, deve-se considerar que 20% dos pacientes em uso do SICI podem continuar sem atingir o controle glicêmico e estes não foram incluídos na análise econômica. O demandante considerou a média dos preços de todas as insulinas de ação rápida e de ação lenta, o adequado seria a utilização das insulinas regular e NPH, incluídas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). O demandante encontrou uma estimativa de redução anual de 26,00% no consumo de insulina, 92,13% no número de eventos hipoglicêmicos graves e 35,59% no número de complicações relacionadas a HbA1c. No entanto, devido às várias inconsistências identificadas, os resultados apresentados não refletem os custos e as consequências para saúde relacionados ao uso de SICI.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante realizou uma estimativa do impacto da incorporação do SICI através do sistema Accu-Chek® Combo para o tratamento de segunda linha de pacientes com DM1, para os próximos cinco anos. Foram identificadas algumas limitações nesta análise: o número de pacientes foi estimado a partir de uma projeção do demandante; não foi relatada a taxa de difusão da tecnologia após a incorporação; não foi apresentado uma descrição das estimativas dos custos do tratamento; o manual de uso do Accu-Chek® Combo recomenda que o paciente faça um seguro do equipamento, no entanto estes custos não foram considerados na análise. Considerando estas limitações, não se pode afirmar que o cálculo do impacto orçamentário seja uma representação fidedigna das consequências financeiras da incorporação desta tecnologia no SUS.

Experiência Internacional: As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) 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 do 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.

Considerações: 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. No entanto, esta redução não é considerada clinicamente significativa. Não há evidências suficientes em relação aos eventos adversos, eventos de hipoglicemia, complicações tardias do diabetes, mortalidade e custo-efetividade. De fato, ainda existem importantes lacunas no conhecimento em relação a capacidade relativa dessas tecnologias para alcançar um melhor controle glicêmico e reduzir o risco de hipoglicemia.



Recomendação preliminar da 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 para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 1 que falharam à terapia com múltiplas doses de insulina devido à ausência de evidências que comprovem os benefícios clínicos da terapia e as fragilidades dos estudos econômicos apresentados.

Consulta pública: Por meio da Consulta Pública nº 08/2018 entre os dias 28/02/2018 e 19/03/2018 foram recebidas 5.812 contribuições, sendo 696 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5.116 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Ao todo foram anexados 429 documentos, que foram analisados quanto aos critérios de elegibilidade, destes 10 estudos foram incluídos. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário discutiu as incertezas quanto à eficácia e efeito adverso em longo prazo; o risco de dano não avaliado nestes estudos; o não entendimento do funcionamento do equipamento e principalmente a grande incerteza nos relatos de melhora da qualidade de vida, pois apenas 89 participantes declaram ter alguma experiência com o equipamento. Portanto, apesar de existirem pontos casuais favorecendo o uso do SICI, o grau de incerteza ainda é muito alto. O plenário entendeu que as contribuições não agregaram evidências científicas suficientes para alterar a recomendação inicial.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes em sua 68ª reunião ordinária, no dia 04 de julho de 2018, deliberaram por maioria recomendar a não incorporação do sistema de infusão contínua de insulina como adjuvante no tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1, que falharam à terapia com múltiplas doses de insulina. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 357/2018. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Decisão: Não incorporar o sistema de infusão contínua de insulina para tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, dada pela Portaria nº 38 de 11 de setembro de 2018, publicada no DOU de 12/09/2018.



1. CONDIÇÃO CLÍNICA

1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica e progressiva, caracterizada por distúrbios metabólicos e hiperglicemia, resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. O DM pode apresentar complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas (retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular). (1,2)

O DM do tipo 1 (DM1) ocorre como consequência da deficiência de insulina, causada pela destruição das células beta pancreáticas, sendo subdividido nos tipos 1A (autoimune) e 1B (idiopático). A forma autoimune é devido a destruição imunomediada de células betapancreáticas e a forma idiopática por não haver uma etiologia conhecida. No entanto, a classificação etiológica do DM1 nem sempre é possível, pois a avaliação dos autoanticorpos dificilmente está disponível nos centros de diagnóstico. (2)

A incidência do DM1 está aumentando em todo o mundo, mas apresenta uma grande variabilidade de acordo com o país ou região geográfica, no geral, corresponde a 7-12% dos casos de DM no mundo. O DM 1 é o principal tipo de diabetes entre os jovens, correspondendo a $\geq 85\%$ de todos os casos de diabetes em jovens menores de 20 anos no mundo. Estima-se que existam mais que meio milhão de crianças (entre 0 e 14 anos de idade) vivendo com DM1. O Brasil ocupa o 3º lugar no ranking mundial com 88.300 crianças e adolescentes com DM1. (3)

O diabetes representa um crescente problema de saúde pública, devido a sua natureza crônica, a gravidade das complicações e os meios necessários para controlá-las tornando-se uma doença muito onerosa tanto para os pacientes e suas famílias como para os sistemas de saúde. E consequentemente, tem gerando um aumento da utilização dos serviços de saúde e perda de produtividade. A maioria dos países gasta com diabetes cerca de 5% a 20% da sua despesa total em saúde, fazendo do diabetes um desafio para os sistemas de saúde e um obstáculo ao desenvolvimento econômico sustentável. Em 2017, a despesa total de saúde com diabetes totalizou USD 29,3 bilhões (ID 44,8 bilhões), correspondendo a 4% de o total gasto em todo o mundo. (3)

Em relação ao DM 1 no Brasil, foram gastos aproximadamente US\$ 1.319,15 milhões entre 2008 e 2010, sendo a maioria relacionados à insulino terapia e aos itens para o monitoramento da glicose no sangue. (4)



Em 2017, aproximadamente 4,0 milhões de pessoas (entre 20 e 79 anos de idade) morreram devido as complicações do diabetes no mundo, o que equivale a uma morte a cada oito segundos. Sendo que 108.587 dessas mortes ocorreram no Brasil. (1-3)

1.2. Tratamento recomendado

O tratamento do diabetes consiste na terapia medicamentosa e não-medicamentosa. O principal objetivo da terapia medicamentosa é normalizar os parâmetros metabólicos, como a glicemia, para reduzir o risco de complicações a longo prazo. Para pacientes com DM1, a estratégia medicamentosa consiste na administração de uma quantidade suficiente de insulina exógena para obter normoglicemia, sem induzir hipoglicemia. O tratamento apropriado destes pacientes não apenas produz normoglicemia, como também reverte a resposta de inanição metabólica mediada pela ação dos hormônios contra-reguladores sem qualquer oposição. (5)

A terapia não-medicamentosa inclui medidas de controle alimentar, prática de atividade física, controle de peso corporal, monitorização adequada da glicemia, educação continuada, intervenção multidisciplinar efetiva e a aderência ao tratamento, que são fatores fundamentais para manter um bom controle glicêmico e evitar a progressão da doença. (3,5)

A versão preliminar do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Diabetes Tipo 1 orienta que o paciente acometido de DM1 siga o tratamento não medicamentoso em paralelo à terapia medicamentosa. O tratamento não medicamentoso inclui ações de autocuidado, como a cessação ao tabagismo, contagem de carboidratos, abordagens psicológicas e principalmente a monitorização da glicemia capilar pelo paciente (MGC) pelo menos quatro vezes ao dia. Como terapia medicamentosa, o PCDT recomenda o uso dos seguintes fármacos: insulina NPH; insulina Regular e análogos de ação rápida. (6)

Para o controle glicêmico tanto a bomba de infusão de insulina, também conhecida como sistema de infusão contínua de insulina (SICI), como a terapêutica com múltiplas doses de insulina (MDI) são meios utilizados. Para a utilização do SICI faz-se necessário o uso de equipamento eletroeletrônico portátil, de uso externo, que possibilita a liberação de insulina durante as 24 horas do dia. O PCDT não recomenda o uso de SICI em pacientes com DM tipo 1 com objetivo de melhorar o controle glicêmico ou reduzir a ocorrência de hipoglicemias, pois os dados que sugerem um benefício em qualidade de vida com o uso de SICI ainda são insuficientes para recomendar esta tecnologia. (6)



2. A TECNOLOGIA

2.1. Descrição

O produto Accu-Chek Combo® é um aparelho eletrônico pequeno e portátil, de uso externo, que possibilita a liberação de insulina durante as 24 horas do dia. Associado a um *Smart Control*, um sistema inteligente de comunicação, permite medir a glicemia, gerenciar os dados de glicemia e obter cálculos de *bolus*. O fabricante recomenda que o paciente faça um seguro cobrindo danos ou perdas acidentais, por se tratar de um dispositivo de alto custo. (7)

2.2. Ficha técnica

Tipo: Produto para saúde.

Nome técnico: Sistema de infusão de insulina.

Nome comercial: Accu-Chek® Combo

Fabricante: Roche Diabetes Care GMBH – Alemanha

Indicação aprovada na Anvisa: O produto Accu-Chek Spirit Combo® possui indicação pelo fabricante exclusivamente para a administração subcutânea ou intraperitoneal contínua de insulina, com análogo de insulina de ação ultrarrápida ou insulina regular 100 UI. (8,9)

Indicação proposta para incorporação no SUS: Tratamento de pacientes com DM tipo 1, que falharam à terapia com múltiplas doses de insulina (MDI).

2.3. Preço proposto para incorporação

O demandante propôs o valor de R\$ 11.621,00 para a incorporação do Accu-Chek® Combo no SUS, sendo que o preço praticado nas últimas compras públicas foi de R\$ 13.800,00.

2.4. Produtos registrados no país

No Brasil, há o registro regularizado de duas bombas de insulina como SICI, ambas apresentam funcionamento, tamanhos e pesos semelhantes e diferem na aparência externa e na forma da utilização dos botões, e alguns modelos são à prova d'água, possuem controle remoto inteligente e outros podem ser integrados ao sistema de monitorização contínua da glicose, permitindo ajustes mais precisos na terapêutica. (Tabela 1 e Figura 1)



TABELA 1. BOMBAS DE INSULINA COM REGISTROS REGULARES NO BRASIL

NOME TÉCNICO	PRODUTO	FABRICANTE	REGISTRO*	SITUAÇÃO	MODELOS	PREÇO PRATICADO EM COMPRAS PÚBLICAS**
BOMBA DE INFUSÃO	BOMBA INFUSÃO PORTÁTIL	ROCHE DIABETES CARE GMBH - ALEMANHA	81414021694	VÁLIDO ATÉ 30/07/2020	ACCU-CHEK® SPIRIT ACCU-CHEK® SPIRIT COMBO	R\$ 13.800,00
BOMBA DE INFUSÃO	BOMBA DE INSULINA	MEDTRONIC MINIMED - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA	10339190464	VÁLIDO ATÉ 10/02/2019	PARADIGMA® 722 PARADIGMA® VEO	R\$ 14.999,00

* Produtos para Saúde /ANVISA. Consulta em: 04/01/2018.

**Banco de Preços em Saúde (BPS). Relatório gerado dia 04/01/2018. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>



Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diabetes na Prática Clínica. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/58-o-papel-das-bombas-de-insulina-na-estrategia-de-tratamento-do-diabetes-tipo-1-dm1>

FIGURA 1. MODELOS DE BOMBAS DE INSULINA DISPONÍVEIS NO BRASIL



3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Roche Diabetes Care Brasil LTDA sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso de SICI associado ao sistema Accu-Chek® Combo como adjuvante no tratamento de pacientes com DM tipo 1, que falharam à terapia com MDI, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Diante do impacto econômico da DM, o crescimento dos gastos do Ministério da Saúde e Secretarias de Saúde com as terapias insulínicas e do desafio de ampliação do acesso de maneira equânime, é necessário avaliar o quão efetivas essas terapias são, para que não haja prejuízos em outras áreas da saúde pública.

3.1. Evidência clínica apresentada pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com DM tipo 1, após falha à terapia com MDI.
Intervenção (tecnologia)	SICI + sistema Accu-Chek® Combo.
Comparação	Terapia com MDI.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e QVRS. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ECR, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas.

DM tipo 1: diabetes mellitus tipo 1; MDI: terapia com injeções de múltiplas doses de insulina; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; SICI: sistema de infusão contínua de insulina; ECR: ensaios clínicos randomizados.

Pergunta: O uso de SICI através do sistema Accu-Chek® Combo para o tratamento de segunda linha de pacientes com DM tipo 1 é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado à terapia com MDI?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (Anexo 01) o demandante identificou 69 publicações de eficácia e segurança e 9 estudos (incluindo duplicatas) de avaliação econômica. Aplicados os critérios de elegibilidade descritos abaixo, três



estudos de eficácia e segurança foram selecionados e incluídos e nenhum estudo de avaliação econômica foi incluído (Figuras 2 e 3).

Foram incluídos estudos com as seguintes características: metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas; estudos com pacientes com DM tipo1, após falha à terapia com MDI; estudos que avaliaram o uso de SICI, através do sistema Accu-Chek® Combo, e apresentaram resultados para desfechos de eficácia, segurança e QVRS versus MDI, em segunda linha de tratamento.

Os critérios de exclusão estabelecidos foram: revisões narrativas, estudos que não especificassem a bomba de insulina utilizada e relatos ou séries de casos.

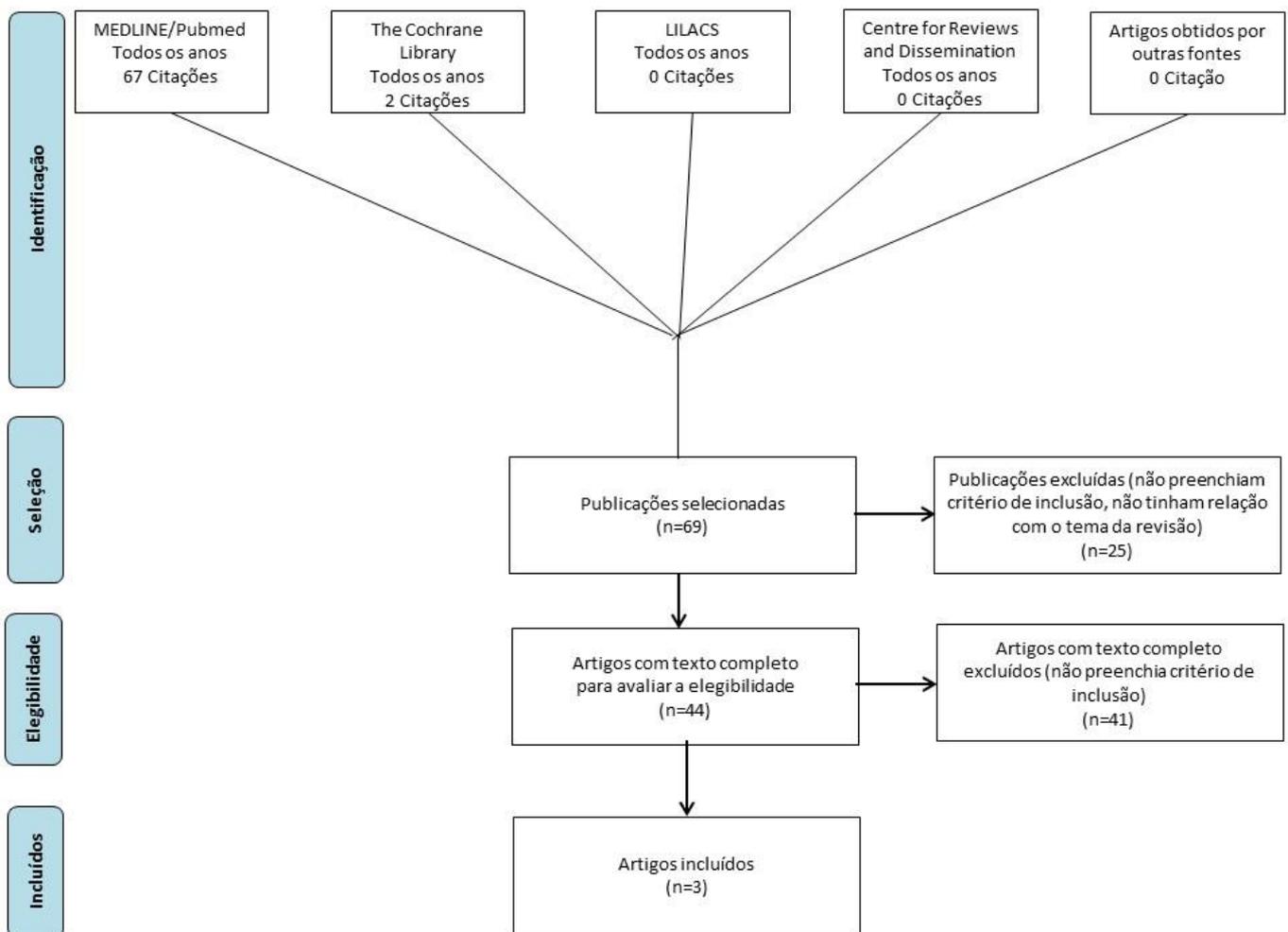


FIGURA 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

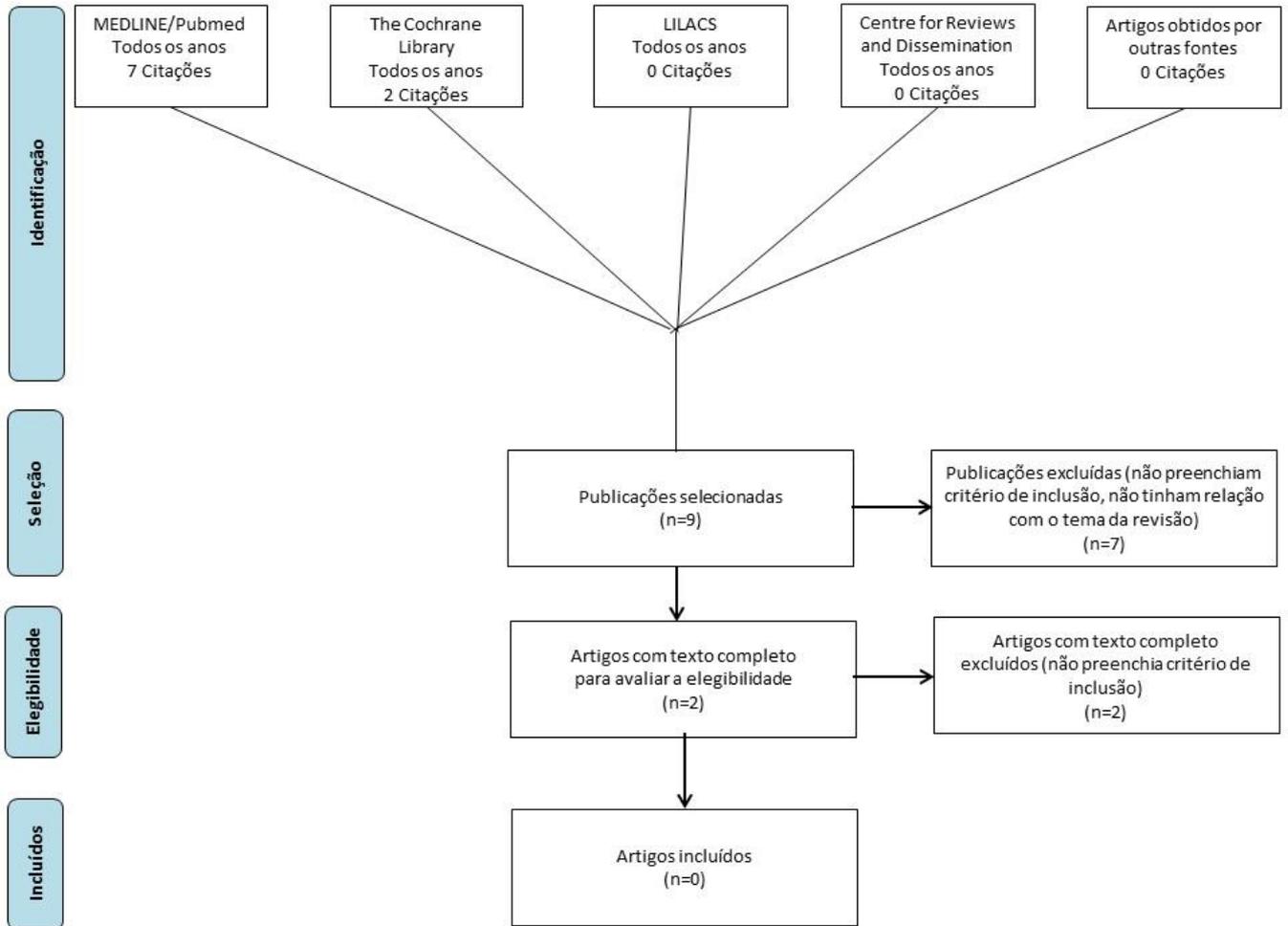


FIGURA 3. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por desfecho, conforme as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (Tabela 3). (10)

TABELA 3. CLASSIFICAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.

Desfecho	Classificação
Frequência de episódios hipoglicêmicos	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Unidades de insulina por dia	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Níveis de HbA1c	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
IMC	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Perfil lipídico	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Frutosamina sérica	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Satisfação	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

IMC: ÍNDICE DE MASSA CORPORAL; HBA1C: HEMOGLOBINA A GLICOSILADA.



O Parecer Técnico-Científico (PTC) apresentado pelo demandante apresenta algumas limitações, como o uso de apenas estudos observacionais; os resultados dos estudos incluídos não foram discutidos e apesar de utilizarem métodos para a avaliação da qualidade das evidências, a qualidade dos estudos não foi discutida ou levada em consideração nas conclusões. Dois estudos (11,12) não possuíam financiamento e declaram ausência de conflito de interesses e o terceiro (13) não especificou estes dados. Os estudos em geral apresentam um pequeno número de amostra de pacientes. Demais características e resultados destes estudos são apresentados abaixo. (Tabela 4)

Melidonis et al. (2016)

O estudo de coorte prospectivo avaliou o efeito da terapia com SICI no controle glicêmico de pacientes com DM1, previamente tratados com MDI e com histórico de controle glicêmico inadequado. De 94 pacientes incluídos, 79 completaram o estudo e foram acompanhados por 3 anos. Dos 15 pacientes que não completaram o estudo, 10 foram excluídos devido à perda de acompanhamento, quatro devido à perda de seguro médico e um paciente devido ao diagnóstico de psoríase sistêmica. (11)

Apesar dos autores concluírem que a troca de terapia com MDI para SICI é eficaz no alcance do controle glicêmico e na redução do número de episódios hipoglicêmicos, também afirmam que não está claro se estes resultados são devidos ao uso simples do SICI, à educação obrigatória do paciente que acompanha a implementação da bomba ou à combinação de ambos.

O estudo apresenta várias limitações, uma delas está relacionada ao desenho do estudo (estudo observacional de um único centro); o pequeno número de participantes ao final do estudo (79 participantes); por não considerar variáveis como idade e duração do diabetes, sabe-se que estas variáveis podem influenciar os desfechos de interesse; além da falta de avaliação de desfechos, como qualidade de vida antes e pós o uso de SICI. Portanto os resultados devem ser interpretados com cautela.

Papargyri et al. (2014)

Estudo observacional retrospectivo que avaliou o uso de SICI em 112 pacientes com DM1 previamente tratados com MDI. (12)

As indicações para o tratamento do SICI foram: 74,1% pacientes com DM1 instável com grande desvio glicêmico; 44,6% devido a hipoglicemia grave; 15,7% devido ao fenômeno do amanhecer; 65,1% por hemoglobina A glicosilada (HbA1c) superior a 7%; 8,9% para diabetes que requer doses muito baixas de insulina; 1,1% devido a diabetes gestacional; 12,3% por gestação



ou planejamento; e 20,2% para horários de consumo variáveis ou difíceis de prever por motivos profissionais. Alguns pacientes cumpriram mais de uma indicação por isso a soma é superior a 100%. Por este motivo também, não se pode afirmar que os pacientes incluídos neste estudo não possuíam o controle glicêmico adequado antes de iniciar a terapia com SICI.

Dos 112 pacientes que iniciaram o estudo, apenas 19 concluíram os sete anos de acompanhamento. Sendo que todos esses dados foram obtidos retrospectivamente nos registros de prontuários médicos dos pacientes e em nenhum momento os autores justificam ou discutem esta perda significativa de 83% dos pacientes. Esta é uma limitação importante que gera muita incerteza sobre os resultados apresentados.

Karagianni 2009

Estudo retrospectivo com 34 pacientes ambulatoriais com DM1, avaliou o controle glicêmico e eventos de hipoglicemia após seis meses de tratamento com SICI ou MDI. Os grupos foram comparados por idade, gênero, IMC e duração do diabetes. Pacientes recentemente diagnosticados com DM tipo 1 (seis meses antes do baseline) e mulheres grávidas foram excluídos do estudo.

Os níveis de HbA1c diminuíram tanto no grupo SICI como no grupo MDI após seis meses de tratamento, no grupo MDI a redução foi de $8,8 \pm 0,6$ para $7,9 \pm 0,4$ e no grupo SICI de $8,4 \pm 0,5$ para $7,3 \pm 0,4$. Sendo que ao compararmos os níveis de HbA1c nos dois grupos após os seis meses de acompanhamento do estudo, não houve diferença estatisticamente significativa $7,9 \pm 0,4$ (no grupo MDI) e $7,3 \pm 0,4$ (no grupo SICI), $p= 0,127$. Os autores não discutem este dado e concluem afirmando que o uso de SICI apresentou uma redução significativa de HbA1c.

Além disso, destacamos algumas limitações do estudo, como o pequeno número de participantes ($n= 17$ em cada grupo); por ser um estudo observacional retrospectivo de um único centro; a utilização das insulinas humana e análogos de insulina no grupo MDI e avaliação da satisfação apenas para o grupo SICI.



TABELA 4. ESTUDOS INCLUÍDOS NO PTC DO DEMANDANTE.

Autor, data	Melidonis 2016 (11)	Papaeqyri 2014 (12)	Karagianni 2009 (13)
País onde estudo foi realizado	Grécia.	Espanha.	Grécia.
Desenho	Estudo observacional prospectivo.	Estudo observacional retrospectivo.	Estudo observacional retrospectivo.
População	Pacientes com DM tipo 1, que falharam a terapia com MDI.	Pacientes com DM tipo 1, que falharam a terapia com MDI.	Pacientes com DM tipo 1, que falharam a terapia com MDI.
Intervenção e comparadores	SICI <i>versus</i> MDI.	SICI <i>versus</i> MDI.	SICI <i>versus</i> MDI.
Resultados	<p>Níveis de HbA1c</p> <ul style="list-style-type: none"> Redução estatisticamente significativa dos níveis de HbA1c entre o <i>baseline</i> e o primeiro ano de tratamento com SICI: $9,6 \pm 1,8$ mg/dl <i>versus</i> $7,2 \pm 0,9$ mg/dl; $p < 0,001$; HbA1c durante os anos de acompanhamento não diferiram significativamente. 	<p>Média dos níveis de HbA1c</p> <ul style="list-style-type: none"> Média dos níveis de HbA1c no ano interior ao início do tratamento: $8 \pm 1,3\%$; Nos sete anos de acompanhamento, média dos níveis de HbA1c: diminuição significativa ($p < 0,05$) nos três primeiros anos. 	<p>Níveis de HbA1c e episódios de hipoglicemia</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c e o total de episódios de hipoglicemia, por mês, diminuíram significativamente no grupo SICI após seis meses de tratamento; Grupo MDI: esses episódios se tornaram mais frequentes como tentativa de reter os níveis de HbA1c.
	<p>Demais parâmetros</p> <ul style="list-style-type: none"> Peso, IMC, colesterol total, lipoproteína de alta densidade, triglicerídeos e episódios de infecção relacionados ao uso da bomba não foram estatisticamente significativos em relação ao início do estudo e em todos os anos de acompanhamento. 	<p>Frutosamina sérica</p> <ul style="list-style-type: none"> Diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em todos os anos de acompanhamento. 	<p>Níveis de insulina</p> <ul style="list-style-type: none"> O total de demanda de insulina: significativamente reduzido no grupo SICI e permaneceu inalterado no grupo MDI.
	<p>Dose de insulina</p> <ul style="list-style-type: none"> Diferenças significativas na dose de insulina basal e taxa de insulina basal/bolus: $p < 0,0001$. 	<p>Hipoglicemia</p> <ul style="list-style-type: none"> 19% dos pacientes não apresentaram casos de hipoglicemia; Casos de hipoglicemia foram mais frequentes no início da terapia com SICI, diminuindo 	<p>IMC</p> <ul style="list-style-type: none"> Não foram observadas diferenças no IMC em ambos os grupos e a satisfação global com o tratamento com SICI foi alta ($8,1 \pm 0,3$).
	<p>Hipoglicemia</p> <ul style="list-style-type: none"> Redução significativa dos episódios hipoglicêmicos durante o período de acompanhamento ($p < 0,0001$); 	<p>Satisfação</p>	



Autor, data	Melidonis 2016 (11)	Papaeqyri 2014 (12)	Karagianni 2009 (13)
	<ul style="list-style-type: none">Não foram reportados episódios de hipoglicemia graves que resultaram em hospitalização do paciente.	rapidamente com o uso da terapia.	<ul style="list-style-type: none">O principal motivo para a seleção para o tratamento com SICI foi episódios frequentes de hipoglicemia e variações na glicose sanguínea;A principal vantagem reportada do uso de SICI foi a melhora na flexibilidade, seguida de maior liberdade e diminuição das restrições físicas do paciente.
Segurança	<ul style="list-style-type: none">Em relação às complicações, nove (11,4%) dos pacientes apresentaram histórico de retinopatia diabética, sendo três deles (3,8%) previamente tratados a laser. Seis pacientes (7,6%) apresentaram microalbuminúria e oito pacientes (10,1%) foram diagnosticados com neuropatia periférica.Não houve diferença estatística entre as taxas de cetoacidose diabética.	Segurança <ul style="list-style-type: none">Quatro pacientes desenvolveram complicações cetoacidósica durante o tratamento;Três pacientes apresentaram casos de complicações locais no ponto de inserção subcutânea da agulha.	
	<ul style="list-style-type: none">Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas do efeito nesses parâmetros no controle glicêmico durante os três anos de estudo.		
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

Fonte: PTC enviado pelo demandante.

DM tipo 1: diabetes mellitus tipo 1; MDI: terapia com injeções de múltiplas doses de insulina; IMC: índice de massa corporal; SICI: sistema de infusão contínua de insulina; HbA1c: hemoglobina glicada 1c; 2B/B: evidência fraca a favor da tecnologia.



3.2. Busca adicional de evidências

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou a necessidade de realizar novas buscas na literatura, após reestruturar a pergunta PICO, considerando todas as bombas de insulina disponíveis no mercado e não apenas a marca do demandante. (Tabela 5)

TABELA 5. PERGUNTA ESTRUTURADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

O uso de SICI para o tratamento de segunda linha de pacientes com DM tipo 1 é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado à terapia com MDI?	
População	Pacientes com DM tipo 1, após falha à terapia com MDI.
Intervenção (tecnologia)	SICI.
Comparação	Terapia com MDI.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e QVRS.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ECR, estudos observacionais e estudos de mundo real.

DM tipo 1: diabetes mellitus tipo 1; MDI: terapia com injeções de múltiplas doses de insulina; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; SICI: sistema de infusão contínua de insulina. ECR: ensaios clínicos randomizados.

As buscas apresentadas pelo demandante foram atualizadas até janeiro de 2018, sem novas publicações a serem incluídas. Buscas adicionais foram conduzidas pela Secretaria-Executiva da CONITEC nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, Cochrane Library, CRD e LILACS e buscas complementares em Guias de Práticas Clínicas e suas referências. As estratégias de busca detalhadas estão disponíveis no Apêndice 2.

Inicialmente foram identificados 116 estudos e ao final da seleção quatro estudos foram acrescentados no relatório (Figura 4). Os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção destes estudos foram: estudos observacionais, metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados; pacientes com DM1 que não alcançaram o controle glicêmico com terapia de MDI e passaram a utilizar SICI; estudos com resultados de eficácia, segurança e QVRS do SICI como segunda linha de tratamento do DM1. Consideramos que os pacientes não apresentavam controle glicêmico quando os níveis de HbA1c eram superiores a 7% (154 mg /dl), conforme recomendado pela *American Diabetes Association* (14). O motivo de exclusão dos estudos após a leitura completa dos textos é apresentado no Anexo 03.

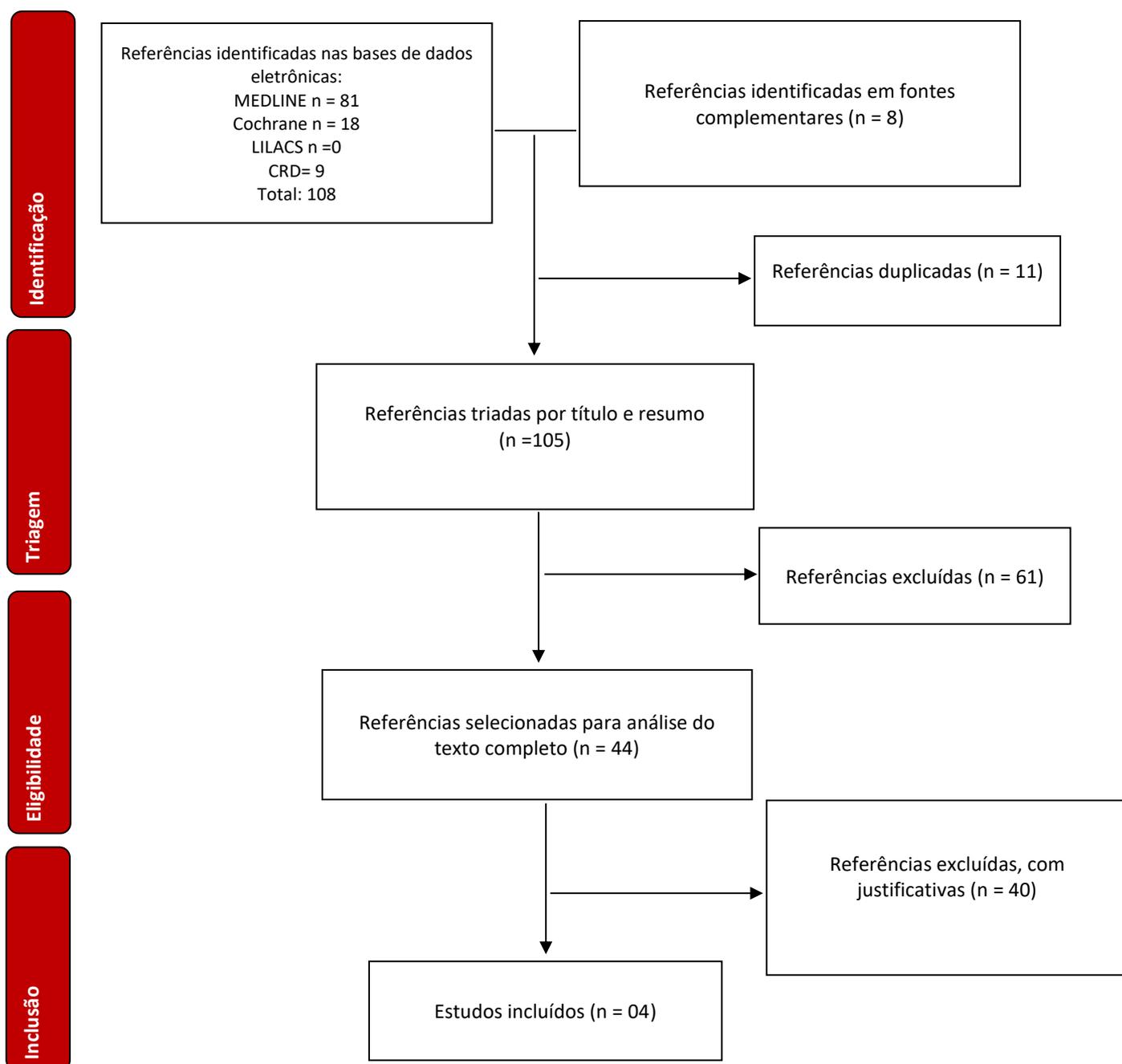


FIGURA 4. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA.

Foi utilizada a ferramenta AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess the methodological quality of systematic Reviews*) para avaliar a qualidade dos estudos incluídos. As revisões foram categorizadas em alta (escore de 9-11), média (6-8) ou baixa (0-5) qualidade (Tabela 6). (15)



TABELA 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

AMSTAR	Pickup et al 2008 (16)	Jeitler et al 2008 (17)	Fatourehchi et al 2009 (18)	Yeh et al 2012 (19)
1. Foi fornecido um projeto a priori?	Não	Não	Sim	Sim
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	Sim	Sim	Sim	Sim
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	Sim	Sim	Sim	Sim
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?	Não	Sim	Sim	Sim
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Não	Não	Não	Não
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim	Sim
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Não	Sim	Sim	Sim
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	Não	Sim	Sim	Sim
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	Não	Sim	Sim	Sim
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Sim	Não	Não	Sim
11. O conflito de interesses foi informado?	Não	Não	Sim	Sim
Total	4	7	9	10

As características dos estudos incluídos são apresentadas no Anexo 4 e os principais resultados foram agrupados por desfechos e são descritos abaixo.

Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c)

Meta-análise de seis ensaios clínicos randomizados (ECR) incluindo adultos e crianças com DM1 demonstrou redução dos níveis de HbA1c de 0,21% (IC 95%: 0,13-0,30%) favorecendo a terapia com SICI comparada a MDI (16). A meta-análise de Fatourehchi et al (2009), incluindo 13 ECR, encontrou valores similares de redução de HbA1c -0,18% (IC 95%: -0,3; -0,1). No entanto, ao avaliar por subgrupos de idade, esta redução não foi significativa para crianças (-0,20; IC 95%: -0,43; 0,03) e permaneceu significativa a redução de -0,19% nos níveis de HbA1c em adultos. (18). Outra meta-análise de 12 ECR apenas com adultos com DM1, apresentou uma diferença de -0,55% (IC 95%: -0,87; -0,22; $I^2 = 74,5\%$) nos níveis de HbA1c favorecendo a terapia com SICI comparada ao MDI (17).



Um estudo de revisão sistemática mais recente e de melhor qualidade encontrou resultados diferentes dos citados acima, trata-se de uma meta-análise de 11 ECR (4 com crianças e adolescentes, 7 com adultos), na qual os grupos MDI e SICI mostraram efeitos semelhantes nos níveis de HbA1c em crianças e adultos com DM 1 (19).

Episódios de hipoglicemia

Em três revisões sistemáticas avaliadas neste relatório (17-19), os eventos de hipoglicemia leve, grave e noturna não demonstraram diferenças significativas entre os grupos em uso da terapia SICI e MDI, em crianças e adultos com DM 1. Já na revisão sistemática de Pickup et al (2008), a taxa de episódios de hipoglicemia grave reduziu em 2,89 (IC 95%: 1,45 a 5,76) durante o uso do SICI em comparação a MDI. No entanto, os estudos incluídos nesta meta-análise (16) apresentam alta heterogeneidade ($I^2= 84,2\%$), diferentes definições de hipoglicemia severa e diferentes delineamentos (ECR e estudos “antes e depois”), portanto, não poderiam ser agrupados desta forma. Como justificou Jeither et al (2008) por não realizarem a meta-análise para os desfechos de hipoglicemia graves e eventos adversos, devido os estudos apresentarem definições diferentes e nem todos avaliarem estes desfechos (17).

Outros desfechos avaliados

Na revisão sistemática de Jeither et al (2008) um dos estudos incluídos apresentou um aumento significativo de eventos hiperglicêmicos no grupo SICI, e em outro estudo em pacientes com DM1, ocorreu uma morte no grupo SICI (17). No entanto, nos demais estudos incluídos neste relatório não apresentaram dados de evidências suficientes em relação a eventos adversos, complicações tardias do diabetes e mortalidade.

Limitações dos estudos incluídos

Um dos estudos incluídos neste relatório apresentou baixa qualidade (16), conforme avaliado utilizando o AMSTAR. Os critérios de inclusão neste estudo foram arbitrários quanto a taxa de frequência de hipoglicemia grave e duração do estudo. Não havia uma definição clara de hipoglicemia severa, além dos estudos incluídos utilizaram diferentes definições. Portanto seus resultados devem ser interpretados com cautela.

Já o estudo de Jeither et al (2008) apresentou qualidade média (17), incluiu estudos de baixa qualidade em sua revisão sistemática e foi observada uma alta heterogeneidade nas meta-análises, muito provavelmente devido à vários fatores de confusão (estudos datados de 1982,



baixa qualidade de estudo, diferentes projetos de estudo, pequenos grupos de tratamento, e diferentes tipos de SICI utilizados).

Os estudos de Fatourechí et al (2009) e Yeh et al (2012) apresentaram alta qualidade (18,19). No entanto, os autores advertem para algumas limitações dos estudos, relacionadas às inconsistências dos estudos incluídos em sua meta-análise, à escassez de evidências em pacientes com alto risco de hipoglicemia, como pacientes com história de hipoglicemia grave recorrente e pacientes com hipoglicemia com estado de inconsciência. E a não avaliação do viés de publicação e presença de conflito de interesses, por não possuírem quantidade suficiente de estudos independentes; dessa forma não foi possível determinar a magnitude da associação entre o financiamento do fabricante da bomba ou envolvimento financeiro com os autores e os resultados dos testes.

3.3. Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise econômica parcial, incluindo apenas uma descrição dos custos. No dossiê apresentado o demandante levantou os custos referentes às complicações relacionadas aos níveis de HbA1c, extraído de fontes oficiais do Ministério da Saúde como o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e Banco de Preços em Saúde (BPS). Demais características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo.

QUADRO 1. Características do método de avaliação econômica apresentado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Descrição de custos.	Inadequado. Os estudos indicam o SICI como terapia mais efetiva, portanto, o recomendado seria um estudo de custo-efetividade.
2. Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	SICI X terapia com MDI	Adequado. Porém os custos incluídos são referentes apenas a marca Accu-Chek® Combo.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes utilizando MDI com hipoglicemia debilitante contínua e/ou níveis de HbA1c elevados e que teriam controle satisfatório utilizando o SICI.	Inadequado. Não foi possível verificar a fonte relatada. Não especifica se todos os pacientes possuem DM1.



4. Desfecho(s) de saúde utilizados	<p>Desfechos econômicos: custos médicos diretos: aquisição de insulina e a utilização de recursos dos procedimentos MDI e SICI, assim como os custos com manejo de complicações.</p> <p>Desfechos clínicos: valores de incidência de complicações e as correlações de HbA1c com complicações.</p>	Inadequado. O modelo se baseou na redução do custo das complicações relacionado a redução dos níveis de HbA1c. Porém, não ficou claro o embasamento científico desta relação.
5. Horizonte temporal	1 ano.	Inadequado. Por ser uma doença crônica e o SICI uma tecnologia com indicação de uso permanente; um horizonte temporal mais longo seria mais adequado, preferencialmente até o final da vida do paciente.
6. Taxa de desconto	Não utilizado.	Não utilizado devido ao horizonte temporal de 1 ano.
7. Perspectiva da análise	Do SUS.	Adequado.
8. Medidas da efetividade	Consumo de insulina; número de eventos hipoglicêmicos graves e número de complicações relacionadas a HbA1c.	Inadequado. Não foi descrito o método empregado para a identificação destas medidas, impossibilitando a verificação dos dados.
9. Estimativa de recursos despendidos e de custos	O custo de insulina foi obtido por meio da média dos preços (PMVG 0%) para insulinas de ação rápida e ação lenta.	PMVG 0% não reflete o preço de aquisição das insulinas pelo MS. Recomenda-se que seja utilizado os últimos preços praticados nas compras públicas.
10. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Valor monetário em reais (R\$).	Adequado.
11. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Não realizada.	Inadequado. Devido às incertezas relacionadas ao modelo, uma análise de sensibilidade é recomendada.

Alguns itens fundamentais para avaliação econômica são considerados abaixo. A análise do demandante foi embasada na correlação entre a redução dos níveis de HbA1c e a ocorrência



de complicações relacionadas ao DM1. Contudo não ficou claro qual o embasamento científico utilizado para confirmar esta relação.

Outro ponto a ser considerado é referente à população utilizada na análise de custos, que incluía apenas 80% dos pacientes que utilizavam o SICI e apresentavam controle glicêmico satisfatório, sem definição deste termo. No entanto, a proposta de incorporação inclui todos os pacientes em uso de MDI que não alcançaram controle glicêmico; portanto, deve-se considerar que 20% dos pacientes em uso do SICI podem continuar sem atingir o controle glicêmico e estes não foram incluídos na análise econômica.

Em relação ao consumo de insulinas, o demandante considerou a média dos preços de todas as insulinas de ação rápida e de ação lenta. Porém, o adequado seria que fosse utilizado as insulinas regular e NPH, que constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

Como resultado da avaliação econômica da utilização do SICI, o demandante encontrou uma estimativa de redução anual de 26,00% no consumo de insulina, 92,13% no número de eventos hipoglicêmicos graves e 35,59% no número de complicações relacionadas a HbA1c. No entanto, devido às inconsistências mencionadas acima os resultados apresentados não refletem as possíveis consequências da incorporação do SICI no SUS.

3.4. Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário apresentada a seguir foi realizada pelo demandante da solicitação. Foi realizada uma estimativa do impacto da incorporação do SICI através do sistema Accu-Chek® Combo para o tratamento de segunda linha de pacientes com DM tipo 1, para os próximos cinco anos. Os resultados são descritos abaixo.

Tabela 7. Impacto orçamentário em 5 anos.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População	3.918	12.572	21.732	30.061	36.800
Utilização de MDI	R\$54.307.334	R\$174.260.287	R\$301.226.897	R\$416.675.030	R\$510.084.199
Utilização de SICI	R\$54.130.308	R\$173.692.248	R\$300.244.984	R\$415.316.789	R\$508.421.471
Incremental	R\$(177.026)	R\$(568.038)	R\$(981.913)	R\$(1.358.241)	R\$(1.662.728)



Foram identificadas as seguintes limitações:

- O número de pacientes foi estimado a partir de uma projeção do demandante, porém, não foram relatados os detalhes de como foram feitos estes cálculos.
- Não foi relatada a taxa de difusão da tecnologia ao longo dos cinco anos após a incorporação;
- Não foram apresentados os custos por paciente;
- Não foi apresentado uma descrição de como o demandante estimou os custos do tratamento;
- O manual de uso do Accu-Chek® Combo recomenda que o paciente faça um seguro do equipamento, no entanto estes custos não foram considerados na análise;

Considerando as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, não se pode afirmar que o cálculo do impacto orçamentário seja uma representação fidedigna das consequências financeiras da incorporação desta tecnologia no SUS.

3.5. Avaliação por outras agências de ATS

O demandante incluiu em seu estudo buscas complementares nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e identificou que o Accu-Chek® Combo possui o registro regularizado para tratamentos de pacientes com DM1 nos Estados Unidos (conforme consulta no *Food and Drug Administration – FDA*) e na Austrália (*Therapeutic Goods Administration – TGA*).

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou buscas adicionais nas agências de ATS internacionais e localizou as seguintes recomendações:

- *National Institute for Health and Care Excellence – NICE* (Inglaterra e Escócia): Recomenda o uso de SICI para pacientes com DM1 que atendam aos seguintes critérios: adultos e crianças acima de 12 anos com hipoglicemia incapacitante ou níveis de HbA1c acima de 8,5% com a utilização de MDI. E no caso de crianças abaixo de 12 que a terapia com MDI é considerada impraticável ou inapropriada. Além disso, a terapia com SICI só deve ser continuada se alcançarem melhora sustentada no controle glicêmico. (20)
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH* (Canadá): ao avaliar a eficácia clínica, custo-efetividade e diretrizes clínicas sobre a utilização do SICI para adultos com DM1, concluíram que a eficácia clínica comparativa ao MDI ainda é incerta. As diretrizes canadenses



(*Canadian Diabetes Association*, 2013) orientam que os alvos glicêmicos em adultos com DM1 podem ser alcançados tanto com SICI como com MDI. Enquanto as diretrizes dos Estados Unidos (Veteran Affairs and Department of Defence, 2010) recomendavam a terapia com SICI para pacientes com controle glicêmico inadequado com MDI. (21)

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – PBAC (Austrália): através do Programa de Bomba de Insulina de Diabetes Tipo 1 introduzido em 2008/09, disponibiliza a terapia com bomba de insulina para famílias de baixa renda sem seguro de saúde privado que tenham crianças menores de 18 anos que se beneficiem da terapia com bomba de insulina para controlar sua diabetes tipo 1. Estudo realizado em 2015 avaliou os benefícios clínicos e danos das pessoas com DM1 em terapia com bomba de insulina. Os principais benefícios associados ao uso da bomba de insulina são relacionados a melhor qualidade de vida, como maior flexibilidade com as refeições e tempos de sono; maior participação em atividades sociais, escolares e esportivas; e maior participação no emprego. Portanto, o Programa de bomba de Insulina, optou pela continuação do fornecimento do SICI e sugeriram expansão para as mulheres grávidas e as que planejam uma gravidez e para adultos com HbA1c inicialmente alta ou hipoglicemia incapacitante (hipoglicemia grave e/ ou imprevisível). Os grupos clínicos reconheceram que a evidência não apoia conclusivamente os benefícios clínicos da terapia com bomba de insulina. No entanto, eles consideram que há benefícios adicionais de usar bombas de insulina em vez de MDI em subgrupos de pacientes específicos (22).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da bomba de infusão de insulina para tratamento de segunda linha de pacientes com DM1 é baseada em quatro revisões sistemáticas. Estes estudos indicam que, em adultos com DM1, os níveis de HbA1c reduziram discretamente, favorecendo o SICI comparado à terapia de MDI, com impacto incerto nos eventos de hipoglicemia.

A redução dos níveis de HbA1c nos estudos selecionados variou de 0,18% a 0,55% (16-19), no entanto, este valor é pequeno para que se possa afirmar que há uma diferença clinicamente significativa entre os grupos SICI e MDI.

A HbA1c é a medida de controle glicêmico mais frequentemente relatada nos estudos a longo prazo sobre o diabetes. O comitê de especialista da agencia canadense *Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service* (COMPUS) apoia a validade dos níveis de HbA1c



como desfecho substituto para complicações clinicamente relevantes de diabetes e estabelece limites para esta associação. O comitê reconheceu o uso de uma diferença mínima clinicamente importante de HbA1c entre 0,7% e 1% para uso durante as deliberações do comitê (23). No entanto, ainda não há um consenso sobre a melhor diferença clínica e o valor mínimo de redução de HbA1c relevantes na prática clínica (24,25).

Além deste desfecho, deve-se considerar as circunstâncias que envolvem o uso deste tipo de dispositivo: as incertezas sobre os resultados; a subjetividade em sua escolha para o paciente; a qualidade de vida; a evolução contínua desta tecnologia; a relação custo-efetividade e o impacto orçamentário da incorporação deste produto.

Em relação aos custos, o demandante apresentou um levantamento dos custos relacionados ao uso do SICI associado ao Accu-Chek® Combo em pacientes com DM1, uma avaliação econômica parcial, cuja fonte dos dados utilizados não foi revelada, impossibilitando a conferência dos mesmos. Da mesma forma, a análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante foi considerada inapropriada, devido à presença de várias limitações que comprometem seus resultados.

Dessa forma, as evidências disponíveis não suportam a superioridade do SICI comparado a terapia com MDI, de fato, existem importantes lacunas no conhecimento em relação a capacidade relativa dessas tecnologias para alcançar um melhor controle glicêmico e reduzir o risco de hipoglicemia. Além disso, destacamos a ausência de evidências sobre eventos adversos, complicações tardias do diabetes, mortalidade e custo relacionados ao uso do SICI.

5. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA 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) para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 1 que falharam à terapia com múltiplas doses de insulina. Os membros do Plenário ponderaram que os estudos apresentados não fornecem evidências suficientes que comprovem benefícios clínicos da terapia e que a avaliação econômica é limitada e sem um modelo bem definido.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



6. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 08/2018 foi realizada entre os dias 28/02/2018 e 19/03/2018. Foram recebidas 5.812 contribuições, sendo 696 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5.116 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

A avaliação do conteúdo das contribuições é apresentada separadamente de acordo com o tipo de contribuição (sobre experiência ou conteúdo técnico) e quanto a sua concordância em relação ao conteúdo do relatório nos anexos 05, 06 e 07. Os argumentos recebidos foram agrupados neste parecer em 8 teores conforme os termos utilizados nas contribuições:



- 1. Eficácia/efetividade:** relacionado à redução de episódios de hipoglicemia; melhor controle glicêmico (diminuição da variabilidade glicêmica); controle da doença (melhoras clínicas); precisão da dosagem; redução do nº de doses (aplicação de forma programada); o tratamento SICI é eficaz; o tratamento SICI é mais eficaz que os outros (é o tratamento que mais se assemelha ao funcionamento do pâncreas; é um tratamento de padrão ouro; é menos invasivo; é uma tecnologia de ponta); controle de HbA1c; controle de hiperglicemia; associado ao uso da insulina análoga; associado a monitorização contínua de glicemia (através de sensor); SICI é indispensável para o tratamento de DM1 (SICI é a única terapia pra DM1; os pacientes com diabetes precisam da bomba no seu dia a dia; é fundamental para uma vida digna do portador de diabetes; salva muitas vidas; imprescindível para o tratamento).
- 2. Segurança:** relacionado à prevenção e/ou redução de internações; prevenção e/ou redução do nº de complicações; possível redução do risco de morte; SICI é seguro; menor mortalidade cardiovascular; evento adverso (bolhas no local de aplicação).
- 3. Tratamento de grupos específicos:** é fundamental para o tratamento do DM1 Em crianças; adolescentes; idosos; gestantes; pessoas com deficiência, grupo específico não definido; pessoas com falha ao tratamento convencional.
- 4. Qualidade de vida:** relatou melhora na qualidade de vida; ou devido à conveniência do tratamento SICI (relacionado ao constrangimento e sofrimento com a aplicação convencional; tratamento SICI oferece mais conforto e é menos doloroso).
- 5. Dificuldade no entendimento e adesão ao tratamento com MDI:** dificuldade na rotina na administração com MDI; dificuldade de uso em pacientes com baixa escolaridade; melhora da adesão ao tratamento SICI (leva o paciente ao autocuidado; o paciente passa a monitorar a glicemia mais frequentemente e a realizar a contagem de carboidratos).
- 6. Indicação médica, acompanhamento por equipe multiprofissional e resposta adequada do paciente:** desde que o paciente seja acompanhado por equipe multiprofissional capacitada; haja capacitação técnica dos profissionais de saúde do SUS; que o paciente tenha cuidado com o equipamento, comprometimento e responda adequadamente à terapia com SICI; que o médico indique que SICI é o mais adequado; disponibilização por meio de PCDT;
- 7. Direto do cidadão e dever do Estado:** todo cidadão tem o direito de receber o SICI; é constitucional; é dever do Estado garantir o acesso ao SICI a todos os pacientes; o SUS deve



oferecer todas as opções; o tratamento SICI deve ser primeira linha; a disponibilização deve ser para pacientes DM1 e DM2; falta ou desabastecimento de insulinas e insumos para o tratamento de diabetes; o alto valor impede a aquisição pelo paciente; com o fornecimento do SICI haverá diminuição dos custos com o tratamento e com as complicações relacionadas ao diabetes (contribuirá para que a rede pública hospitalar não venha a se sobrecarregar); o não fornecimento pode levar a judicialização do equipamento e um gasto maior para o Estado.

8. Necessidade de mais estudos: é necessário avaliar como os pacientes do SUS respondem ao uso do SICI; novos estudos podem fornecer mais dados; as referências do relatório são antigas (SICI evoluiu bastante nos últimos anos); as evidências científicas são contrárias à recomendação inicial da CONITEC (os benefícios do SICI são comprovados nos artigos científicos).

6.1. CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO

Das 5116 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 2140 foram excluídas, 353 por se tratarem de duplicações de outras contribuições e 1787 por não conter justificativa.

Tabela 8 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 08/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Número absoluto (%)
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	194 (4%)
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	15 (0%)
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	87 (2%)
Discordo totalmente da recomendação preliminar	4820 (94%)
Total	5116 (100%)

Perfil dos participantes

A participação na consulta pública foi majoritariamente de pessoas físicas, especialmente de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, do sexo feminino, autodeclarados brancos, entre 25 e 39 anos, provenientes das regiões sudeste do país e que ficaram sabendo da consulta pública por meio de redes sociais (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).



TABELA 9- CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 08/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	5114 (99,9%)
Pessoa jurídica	2 (0,1%)
Paciente	1347 (26%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2554 (50%)
Profissional de saúde ou Sociedades médicas	344 (7%)
Interessado no tema	869 (17%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	3481 (68%)
<i>Masculino</i>	1633(32%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	313 (6%)
<i>Branco</i>	3360 (66%)
<i>Indígena</i>	14 (0%)
<i>Pardo</i>	1181 (23%)
<i>Preto</i>	246 (5%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	182 (4%)
<i>18 a 24 anos</i>	690 (13%)
<i>25 a 39 anos</i>	2418 (47%)
<i>40 a 59 anos</i>	1608 (31%)
<i>60 anos ou mais</i>	216 (4%)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	542 (11%)
<i>Nordeste</i>	726 (14%)
<i>Sul</i>	593 (12%)
<i>Sudeste</i>	2767 (54%)
<i>Centro-oeste</i>	488 (10%)
Como ficou sabendo?	
<i>Amigos, colegas ou profissionais de trabalho</i>	0 (0%)
<i>Associação/entidade de classe</i>	396 (13%)
<i>Diário Oficial da União</i>	403 (13%)
<i>E-mail</i>	46 (1%)
<i>Site da CONITEC</i>	116 (4%)



Redes sociais	1897 (61%)
Outro meio	253 (8%)

Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

Em relação às contribuições marcadas como “concordo totalmente com a recomendação preliminar”, percebemos que não houve entendimento dos participantes ao responder este item, pois a justificativas eram contrárias à recomendação e favoráveis à incorporação do SICI. Nesta categoria foram 194 contribuições, sendo 76 com conteúdo e as demais não possuíam justificativa ou apresentavam conteúdo duplicado. O gráfico abaixo apresenta a sua distribuição de acordo com seu pleito.

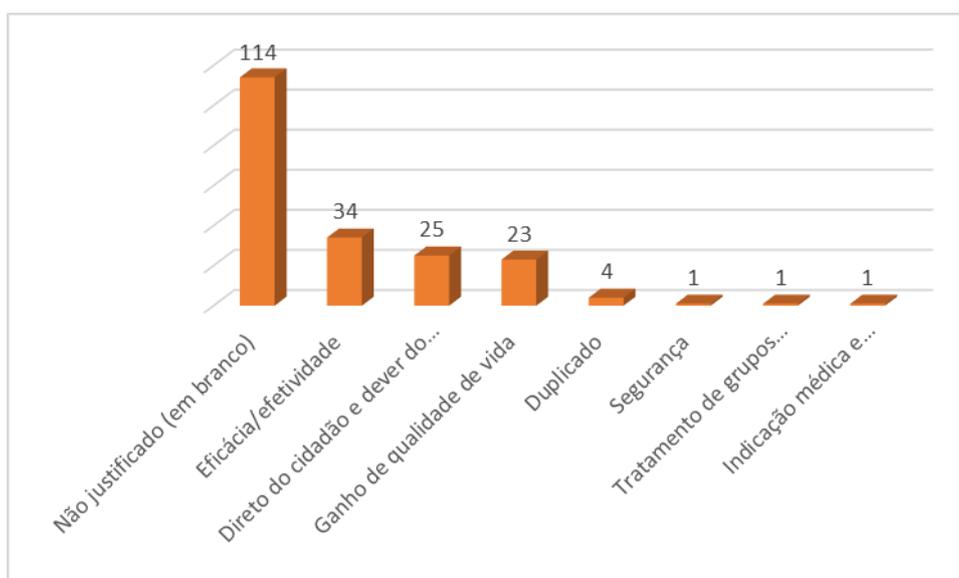


GRÁFICO 1- DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO E EXPERIÊNCIA MARCADAS COMO “CONCORDO TOTALMENTE”.

Destacamos os seguintes comentários:

“O tratamento atualmente oferecido pelo sistema de saúde não atende a necessidade de tratamento de diabéticos tipo 1. ”

“ Com a bomba é possível um melhor controle, além de poder ser avisado em caso de hipoglicemia e prever sequelas e óbito. É fato comprovado que usuário de bomba conseguem um melhor tratamento e evita sequelas. “

“Qualidade de vida para o portador da diabetes, além de ser mais fácil a manipulação.”



“... Primeiramente Antes minha vida era de 8 a 12 injeções ao dia E 10 dextro Muitas hipo e hipe A bomba e é fundamental devido a menos agulhada O que influencia no aumento da cpk E dor física e mental Balança melhor a alimentação Sono e outros problemas Porém devido as minhas ns patologias a falta de sensor e de extrema necessidade Já que tenho Problemas mentais Ortopédico que dificulta exercícios físicos Dermatológica bolhas diabéticas Odontologia PERIODONTITENEFROPATIA A bomba e de extrema competência e eficaz mas necessito caso o sensor seria 90% Bomba 8%Eu 2% Mas o diferencial da ferramenta e a equipe médica 24h e o paciente Na contribuição da Biopsicossocial MINHA EQUIPE MÉDICA E DE OUTRO PLANETA. “

Em relação às contribuições marcadas como “concordo parcialmente”, recebemos 15 contribuições, mas apenas três apresentavam conteúdo. O gráfico abaixo apresenta a sua distribuição de acordo com seu pleito.

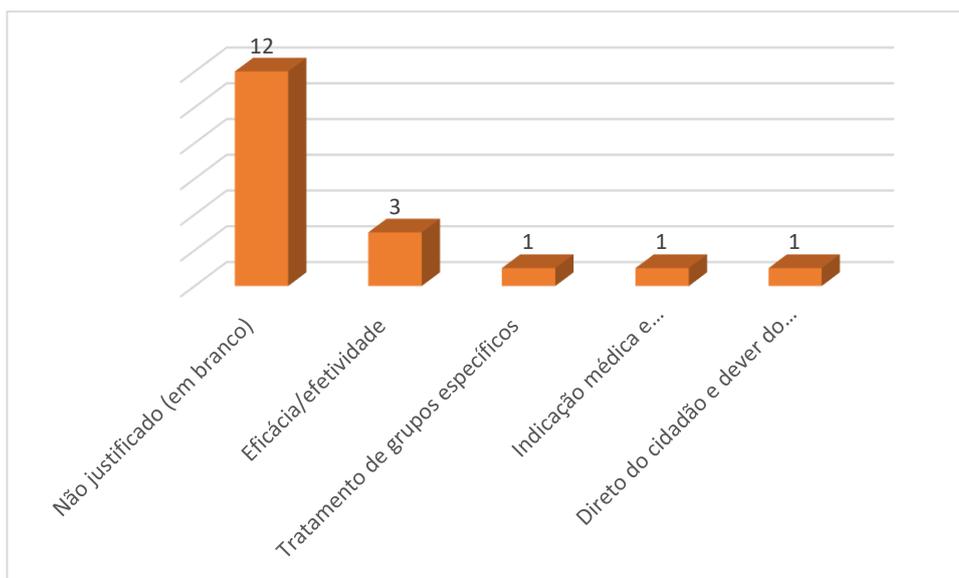


GRÁFICO 2- DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO E EXPERIÊNCIA MARCADAS COMO “CONCORDO PARCIALMENTE”.

Destacamos os seguintes comentários:

“Não acho que deva ser para todos, mas parte dos pacientes se beneficiam muito do tratamento. Eu particularmente faço uso da bomba e minhas glicemias estão muito mais estáveis que antes quando fazia lantus e humalog. O número de hipoglicemias foi sensível. Porém tenho pago os insumos. Acho que critérios de inclusão e exclusão bem definidos devem guiar quais pacientes se beneficiam desse tratamento de custo oneroso para o SUS. “



“Eu concordo sim em colocar o tratamento da bomba pelo sus mas precisamos que melhore o fornecimento de insumos da bomba como de insulina no SUS pois sempre que você vai nas farmácias nunca tem os medicamentos. “

Foram 87 contribuições marcadas como “discordo parcialmente com a recomendação preliminar”, sendo que 43 apresentaram conteúdo e as demais não possuíam justificativa. O gráfico abaixo apresenta a sua distribuição de acordo com seu pleito.

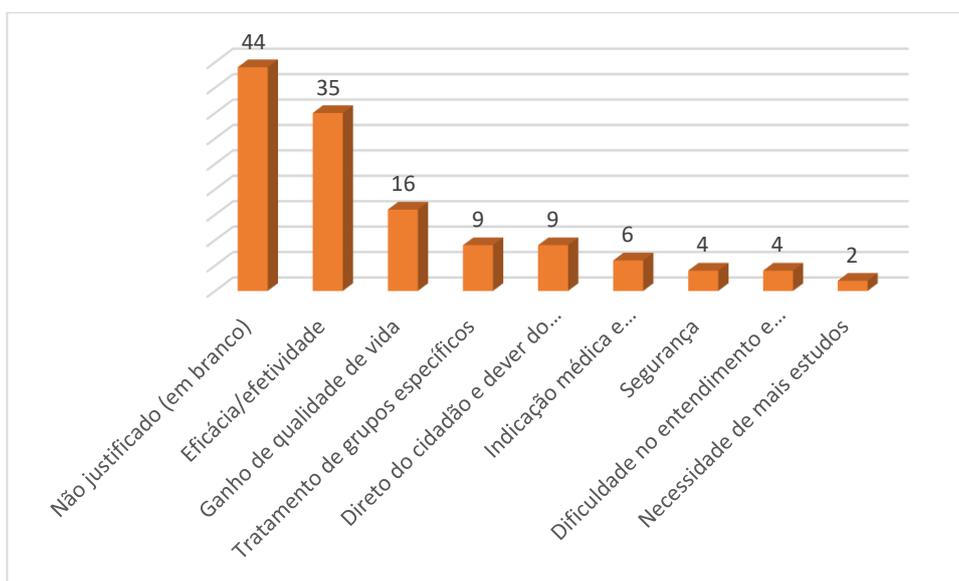


GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO E EXPERIÊNCIA MARCADAS COMO “DISCORDO PARCIALMENTE”.

Destacamos os seguintes comentários:

“Sou estudante de medicina e apesar de existir poucos estudos que comprovem uma eficácia maior do uso da Bomba de infusão de insulina, acredito que seria um meio alternativo que possa vir ajudar a população mais carente e economicamente ativa. Esta população possui um nível de escolaridade menor o que torna o entendimento da importância da aplicação regrada de insulina, de sua correta aplicação um pouco mais difícil. Além disso, muitos trabalham em período integral e chegam em casa tarde, o que dificulta o controle correto da glicemia. Isso tudo se reflete no SUS que arca com mais e mais cirurgias de pés diabéticos, além, é claro, do tratamento das demais complicações, como nefropatia, retinopatia. Meu pai possui DM tipo 1 e posso relatar suas dificuldades diárias com o uso da Insulina Humana (NPH) durante a sua rotina atrelada ao trabalho. Seu trabalho exige um horário muito flexível, o que torna difícil criar uma rotina e um horário fixo para a aplicação de insulina. Além disso, por ser um trabalho braçal, sem pausas para fazer uma alimentação a cada 3h, os riscos de sofrer uma hipoglicemia



umentam consideravelmente. Tanto que já passou por 2 atendimentos no PA da minha cidade no último mês, pois teve crises de hipoglicemia. Se eu não estivesse em casa para ajudá-lo, provavelmente ele iria a óbito, pois, ao acordar, estava totalmente desorientado para pedir ajudar, e além disso, não conseguia se locomover. A bomba de infusão de insulina iria diminuir consideravelmente os riscos de uma nova crise de hipoglicemia, tanto para o meu pai, quanto para muitas pessoas que se encontram na mesma situação. “

“Alguns amigos utilizam e realmente é muito útil, o uso da bomba deve ser utilizado para os casos em que o uso será feito corretamente, afinal é um equipamento caro e o o uso incorreto é perigoso. “

“Acredito que a bomba de infusão de insulina deva ser incorporada como alternativa de tratamento a crianças portadoras de diabetes tipo 1, principalmente as menores de 5 anos de idade, quando doses de insulina fornecidas pelas seringas ou canetas podem causar hipoglicemia. “

As contribuições marcadas como “discordo totalmente com a recomendação preliminar”, foram ao todo 4.820, destas 3.202 apresentavam conteúdo. O gráfico abaixo apresenta a sua distribuição de acordo com seu pleito.

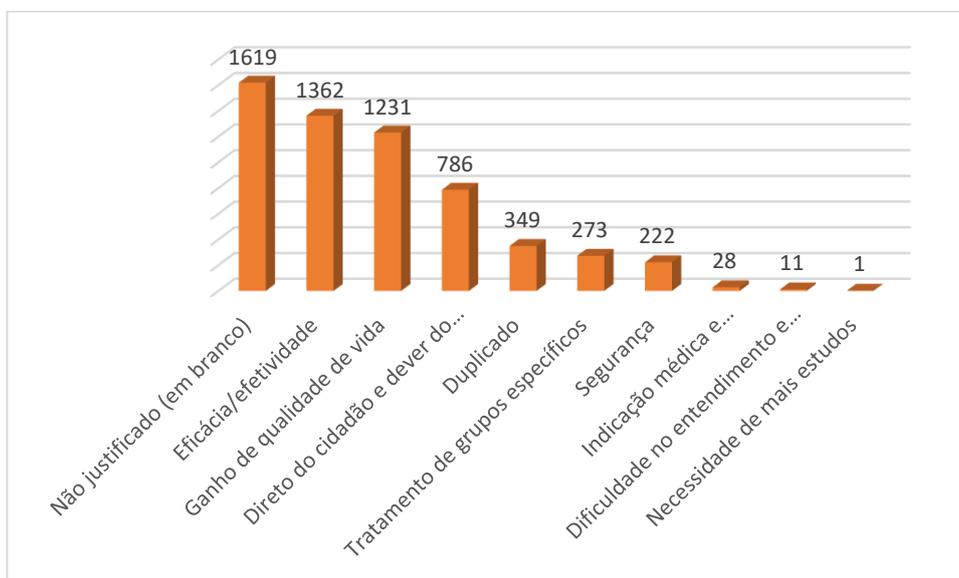


GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO E EXPERIÊNCIA MARCADAS COMO “DISCORDO TOTALMENTE”.



Nesta categoria a maioria das contribuições estavam relacionadas a eficácia e efetividade do uso do SICI, destacando o melhor controle da doença, redução dos episódios de hipoglicemia e controle glicêmico alcançado com a utilização do SICI.

“Tenho diabetes tipo 1 desde os meus 3 anos e 8 meses, sofro desde então com muitas hipos e hiperglicemias, não consigo controlar por meio das insulinas disponibilizadas e muito menos com o apoio do governo aos insumos que praticamente não recebo. Como a bomba iria me ajudar como paciente? Eu teria uma vida! Isso mesmo! A ideia de pacientes diabéticos e as suas necessidades pararam no tempo. O tratamento necessário custa caro e nem sempre temos como pagar por ele, nisso estamos indo ao extremo precário por falta de investimento e sofrendo severas consequências do mal controle. O que deveria ser investido para estancar possíveis desastres, será pago para "curar" episódios que poderiam muito bem ser evitados desde o princípio. Repensem por favor, estamos tratando de vidas!”

“Sou usuária de bomba de insulina e posso afirmar, por experiência própria, que essa é a melhor terapia para o tratamento do diabetes tipo 1. A bomba de insulina propicia a infusão da insulina de forma contínua, da mesma forma que o pâncreas deveria fazer se funcionasse adequadamente. Além disso, a bomba de insulina permite a aplicação de doses mais precisas de insulina, sendo possível aplicar a partir de 0,05 u (ao contrário das canetas que permitem somente doses de 0,5 ou 1 u) e isso pode fazer toda a diferença, inclusive evitando episódios de hipoglicemia (ou mesmo de hiperglicemia). A bomba de insulina, por ser um tratamento mais preciso, conduz a um melhor resultado de hemoglobina glicada. Além disso, a praticidade, a segurança, o conforto e a qualidade de vida que a bomba proporciona são inigualáveis. Minha vida mudou para muito melhor depois que passei a utilizar a bomba de insulina. “

Destacamos os seguintes comentários relacionados a judicialização do equipamento:

“A bomba de insulina é um dos aparelhos que mais vem ajudando todos os diabéticos, inclusive eu. Estou a 7 meses na justiça a espera, por ser o único medicamento que me ajudou no meu controle. “

“A bomba de insulina facilitou e melhorou muito meu tratamento com diabetes. Infelizmente, foi só um teste de 30 dias, mas espero um dia ter a minha oficial. “

“Isso faz com que aumentem processos judiciais, alimentando um sistema falido de que todos devem fazer o que o juiz manda. Cansei de ver pacientes que ganharam processo judicial, ganhando bomba de infusão e insumos sem ter indicação médica para seu uso. Cansei de ver



advogados enriquecendo às custas desses tipos de processos que oneram o Estado, pois geralmente são solicitadas quantidades de insulina e insumos muito maiores e do que o paciente necessita, só por causa de ordem do juiz. “

Sobre a comodidade do tratamento com o uso do SICI e a melhora na qualidade de vida do paciente, apontamos as seguintes contribuições:

“Sou insulino dependente e muitas vezes esqueço de medir ou aplicar a medicação. “

“vai ser mais prático, pois com aparelho eles não vão ter preocupação de ter horário de tomar a insulina”

“Devido o grau alto de necessidades de controle da melitos 1, o uso de seringas se torna complexo, fazendo com que o diabético tenha que fazer administração do medicamento por varias vezes ao dia, já no caso da bomba isso seria de forma diferente, trazendo assim um melhor controle e uma melhor qualidade de vida. “

“Acho que todos os pacientes tem o direito de poder fazer o tratamento da diabetes de um modo mais cômodo, com mais liberdade, sem ter a preocupação com armazenamento e transporte e não precisar parar de fazer algo que esta fazendo, curtir um momento para poder aplicar insulina. “

Foram várias as contribuições que justificavam a sua opinião com a obrigação do Estado em fornecer este produto, e por ser direito do cidadão.

“É um absurdo a negação básica ao direito de saúde e melhor qualidade de vida do paciente. Entendo que os custos do tratamento por bomba de infusão são maiores, porém se pensarmos que a longo prazo esse paciente vai “custar menos” pois terá maior chance de viver sem as complicações secundárias é um absurdo a recomendação preliminar. Isso sendo totalmente objetiva e falando do que “interessa” para os poderes.... Mas experimente uma terapia convencional onde além das múltiplas injeções diárias você tem uma oscilação glicêmica que muitos muitos dias não permite que você seja um ser humano “funcional” sim tem dias que parece que passou literalmente um trator em cima de você, quanto mais oscilação glicêmica pior. É a bomba me deu essa qualidade de vida onde meus episódios de hipoglicemia reduziram em 80% já no primeiro ano de utilização.... Hoje posso dormir sem medo de não acordar porque tive uma hipo dormindo e entrei em coma Enfim... É algo que nem ao menos deveria estar sendo questionado. “



“Sou paciente diabética a anos eu sofri muito com glicemias altas e baixas. Ate que me falaram de bomba de insulina, alias é um direto de todo cidadão brasileiro. O governo é obrigada não faz nenhum favor não. O governo é obrigada a dar todo tipo de medicamento e insumos para doenças crônicas. E Diabetes é uma delas. Ainda nos postos de insulinas é dado aos pacientes a insulina NPH, uma insulina que provoca picos glicêmicos, falo isso porque já usei essa bomba de insulina NPH. Tem insulinas melhores mais fáceis de controlar a glicemia, mas que o governo faz? Esconde isso e os que sabem tem que entrar com ação judicial para conseguir o que é seu por direito.. vergonhoso isso. E ai veio a novidade para os brasileiros a bomba insulina. Mas mais uma vez temo que entrar com ação judicial para conseguir o que é nosso por direito mais uma vez. E muitas vezes governo não manda nossos insumos mensais, chegando faltar ate a insulina. Sou diabética e sei o sofrimento que é isso. Por isso diabético tipo I com uso de bomba teria uma vida mais saudável e controlada sem medo de dormir e não saber se acorda vivo, sem precisar fixar com glicemias altas por horas, por não perceber o nível. Isso com a bomba acaba, pois ela monitora. Ela te avisa ... El é menos dolorida, menos picada mais controle. Então sim a bomba de insulina... a toda a população diabetes tipo I.”

“Não li nem fiquei sabendo dos motivos apresentados pela CONITEC a serem barrados. Sendo assim, ainda discordo pois penso que todos temos direitos de conseguir a bomba de uma forma mais facil. “

Alguns mencionaram que a decisão de escolher a terapia a ser utilizada deve ser feita pelo médico e/ou pelo paciente.

“O estado ao meu ver deve dar a possibilidade dos dois tipos de tratamento para que o paciente saiba o que a ele faz melhor. “

“Quem deve decidir o que é melhor para o paciente é o médico, pagamos impostos exorbitantes, os impostos sobre, a bomba os insumos, qualquer medicamento também especialmente os de uso continuo como a insulina os torna impossível para o tratamento do diabético sem o retorno por parte do governo do que pagamos, deixem as decisões médicas para os médicos. “

Experiência com a tecnologia

Das 5.116 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia, 731 eram de pacientes, 221 de profissionais de saúde e 1005 de cuidadores ou responsáveis pelo paciente.



Apenas 89 participantes declaram ter alguma experiência com a tecnologia, sendo 47 como pacientes, 39 como cuidador ou responsável e 03 como profissional de saúde.

Em relação às evidências apresentadas, as contribuições discutiram a importância dos resultados apresentados na melhora da qualidade de vida, no controle glicêmico e redução do número de episódios de hipoglicemia favorecendo o uso do SICI. Por fim, participantes da consulta contribuíram com a citação de alguns artigos que serão apresentados em seção posterior.

Argumentações Positivas

Como experiências positivas, foram identificadas 1956 contribuições, que apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas.

Argumentações Negativas

Como experiências negativas, foram identificadas 1949 contribuições, sendo categorizadas de acordo com suas respectivas ideias centrais:

TABELA 10 - CONTRIBUIÇÕES SOBRE OS EFEITOS NEGATIVOS DA TECNOLOGIA.

Total de contribuições sobre os efeitos negativos (n)	1949
Ausência de efeitos negativos	920
Mencionando apenas os efeitos positivos	125
Contribuições analisadas	904
Custo e manutenção do tratamento	314
Manter a bomba e o cateter conectados no corpo 24hs	55
Difícil de corrigir a dose de insulina, devido tempo de ação rápido no organismo, podendo desencadear hiperglicemia	38
Não estabiliza/ controla totalmente a doença	22
Teste de uso por 30 dias (pouco tempo)	14
Dificuldade em seguir a terapia	227
Medir a glicemia várias vezes ao dia e necessidade de um comprometimento maior com a terapia	111
Necessidade de acompanhamento com um profissional e dificuldade de entendimento	93
Necessita da contagem de carboidratos em cada refeição	23
Eventos adversos	162
Hipoglicemia	92
Incômodo ou dores no local de aplicação	34
Lesões na pele ou alergia no local da aplicação	20
Ganho de peso	8
Cetosidose	5
Lipodistrofia	2
	42



Convulsões	1
Relacionados ao funcionamento do aparelho	72
Oclusões na cânula/ cateter, que prejudicam o fluxo de insulina	21
Calibrar o aparelho e defeitos na bomba	17
Dificuldade com a troca da cânula, podendo desencadear hiperglicemia	13
Tamanho do aparelho	11
Não ser à prova d'água	8
Trocar a bateria a cada 14 dias	2

O custo do aparelho e com a manutenção foi a principal queixa recebida. Seguida da dificuldade em seguir a terapia com SICI devido ao nível de conhecimento necessário para manusear o aparelho, comprometimento em medir a glicose várias vezes ao dia e fazer a contagem de carboidratos a cada refeição para informar o aparelho. Neste sentido, destacamos as seguintes contribuições:

“A dificuldade do uso da bomba é a contagem de carboidratos (terapia necessária para uso correto do equipamento) a qual também deve ser usada para o cálculo de insulina por todos os diabéticos insulino dependentes. “

“O sistema não é autônomo e exige bom entendimento, participação, interesse, engajamento e capacidade cognitiva para uso do dispositivo. “

“Não são todos os pacientes que tem capacidade cognitiva para conviver e manusear a bomba adequadamente obtendo todos benefícios dela. Um mínimo de cognição e afinidade com manuseio de dispositivos eletrônicos é necessária. “

“O uso desse tratamento requer capacitação familiar, desenvolvimento de habilidades, fornecimento contínuo de insumos para a devida manutenção e acompanhamento profissional periódico. “

“Precisa de uma grande disciplina e atenção. “

“O único efeito no começo foi a dificuldade de mexer no aparelho. “

“Até aprender a mexer com a bomba levei cerca de 2 anos. “

Houve também reclamações quanto ao tamanho do aparelho, características de funcionamento e o incomodo em ter um aparelho eletrônico ligado ao corpo o tempo todo.

“Minha filha não se adaptou devido o tamanho da bomba. Tinha 10 anos quando testou e ficava com medo de os colegas puxarem, ou até assalto. Hoje tem 15 anos. “



“E só mesmo a bomba ligada com vc por 24 horas incomoda no dormir e no banho na hora de suspender o funcionamento. “

“Desconforto do aparelho pendurado. “

“Às vezes tem que trocar antes dos 3 dias recomendados devido a dobra do cateter porque na criança que brinca muito pode acontecer. “

“Pode haver entupimento do cateter, o que pode elevar a glicemia. “

“Cuidados para ter certeza quanto a instalação do cateter é um ponto delicado. “

“Eventualmente a cânula dobra obstrui. “

“Pequeno procedimento cirúrgico com seus riscos, porém se efetivado por profissional qualificado tem mínimas chances de complicações. “

Comentários como este último demonstram o desconhecimento dos pacientes e profissionais sobre o uso do SICI, pois não é necessário nenhum procedimento cirúrgico para iniciar a terapia.

Em terceiro lugar no ranking dos efeitos negativos está o surgimento de eventos adversos, motivo pelo qual muitos pacientes não se adaptaram e abandonaram a terapia com SICI.

“Não conseguiu o tratamento com a bomba porque teve reação alérgica. “

“Risco de cetoacidose diabética se houver obstrução do cateter. “

“Acredito que o único efeito negativo seja o risco de ter cetoacidose diabética, que pode ocorrer em pessoas que não mantem a monitorização adequada da glicemia (o que por si só já seria uma contra-indicação para o uso da bomba de insulina). “

“Efeito negativo tem prazo de validade de 28 dias que geralmente não é informado ao paciente usuário que utiliza até o medicamento acabar prejudicando controle, em certas regiões em que a temperatura é quente o medicamento não tem o mesmo efeito parece que perde a eficácia se deixado fora da geladeira. “

6.2. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

Das 696 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 426 foram excluídas, 60 por se tratarem de duplicações de outras contribuições e 366 por não conter justificativa.



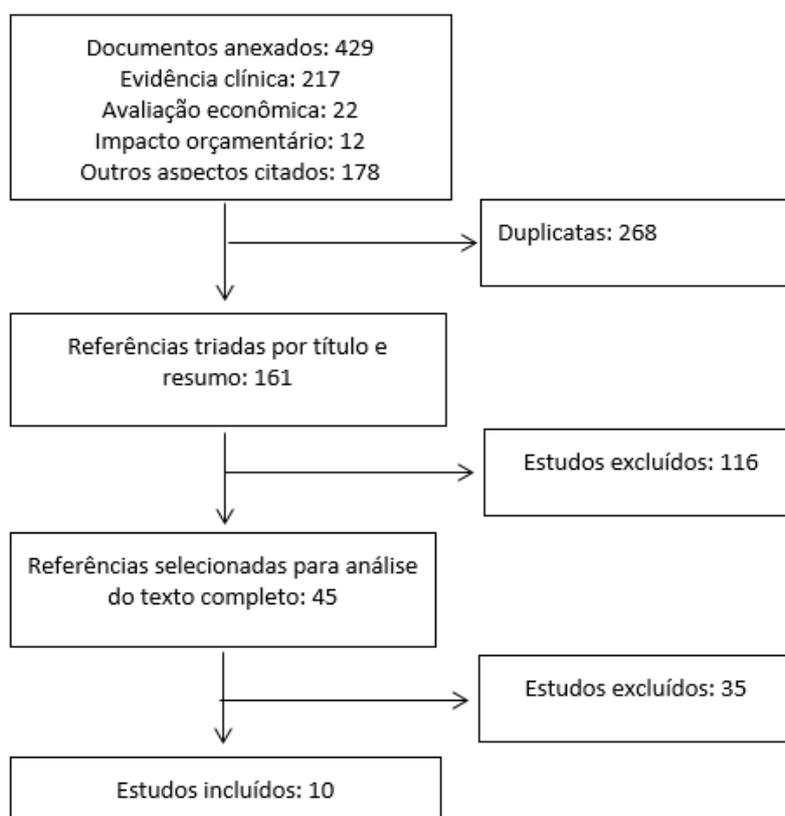
TABELA 11 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 08/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Número absoluto (%)
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	19 (3%)
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	3 (0%)
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	14 (2%)
Discordo totalmente da recomendação preliminar	660 (95%)
Total	696 (100%)

Houve a participação de uma sociedade médica, quatro associações de pacientes, 186 profissionais de saúde, 188 interessados no tema, 117 pacientes, 196 familiar, amigo ou cuidador de paciente, além de duas contribuições de empresas fabricante da tecnologia avaliada, Roche Diabetes Care Brasil Ltda e Medtronic Comercial Ltda.

Ao todo foram anexados 429 documentos, que foram analisados quanto aos critérios de elegibilidade, destes 10 estudos foram incluídos.

FIGURA 5 - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.





As características dos estudos selecionados são descritas na tabela abaixo e o motivo de exclusão consta no anexo 07.

TABELA 12 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS ANEXADOS ATRAVÉS DAS CONTRIBUIÇÕES DE CUNHO TÉCNICO-CIENTÍFICO.

Referencia	Lukás et al. (2013) (66)	Kapellen et al. (2007) (67)	Commissariat, et al. (2017) (68)
Delineamento	Estudo transversal	Estudo longitudinal retrospectivo	Estudo transversal
Comparação	Pacientes com menos de 2 anos de diagnóstico de DM1 em MDI vs SICI	MDI vs SICI	MDI vs SICI
Local do estudo	Hungria	Alemanha	EUA
N participantes	239 pacientes	1567 crianças e adolescentes	515 crianças de 41 locais.
Período de seguimento	NR	Dezembro de 2005	Fevereiro de 2015 - maio de 2016.
Característica dos participantes	SICI: 51 meninas e 53 meninos, com 13,29 anos de idade (± 2.85) e MDI: 64 meninas e 71 meninos, com 13,44 anos de idade (± 2.90).	Crianças e adolescentes com média de idade de 12,4 \pm 4,1 anos e média de duração do diabetes de 5,2 \pm 3,5 anos. A idade média no início da terapia com bomba foi de 12,2 \pm 4,1 anos.	A idade média foi de 5,2 a 1,2 anos e a duração do DM1 foi de 2,4 a 1,0 anos. A amostra foi de 46% do sexo feminino e 78% de brancos não hispânicos.
Desfechos	Qualidade de vida (questionários Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). Aptidão cardiorespiratória, IMC, níveis de HbA1c.	Medidas de HbA1c e episódios de hipoglicemia.	Medidas de HbA1c, episódios de hipoglicemia e monitorização da glicemia.
Limitações	Os achados deste delineamento de coorte transversal podem ter sido causados pelo viés de seleção para os grupos de tratamento, não pela modalidade de tratamento. Os grupos representavam uma etnia, o que pode limitar a generalização dos resultados.	Não foram avaliados fatores relevantes: educação em diabetes, duração individual do uso da bomba de insulina, uso de monitorização contínua da glicose e a taxa de descontinuação do tratamento para a terapia com SICI.	Análises de natureza transversal, de modo que a causalidade não pode ser determinada. O uso de dados de autorrelato pode, potencialmente, influenciar os resultados.
Conflitos de interesse	Declarou ausência de conflitos de interesses.	Um dos autores declarou ter recebido financiamento das empresas: Novo Nordisk, Disetronic e Roche.	Alguns autores receberam auxílio das empresas: Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Medtronic, Dexcom Inc., Eli Lilly, Johnson & Johnson, MannKind Corporation, Roche Diagnostics and Insulet.



Financiamento	Hungarian Diabetes Association, European Union e European Social Fund.	German Federal Ministry of Health, Novo Nordisk Germany, the Dr Bürger-Büsing Foundation, Bundesärztekammer, German National Aktion Forum Diabetes mellitus and the German Diabetes Foundation.	Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust.
----------------------	--	---	--

Os principais resultados foram agrupados por desfechos e são descritos abaixo.

- Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c)

No estudo de Lukás et al. (2013), não houve diferenças significativas nos níveis de HbA1c entre os dois grupos investigados (SICI: $8,63\% \pm 1,49$ e MDI: $8,75\% \pm 1,60$) (66).

Kapellen et al. (2007) observaram que pacientes que iniciaram a terapia com SICI devido à dificuldade em alcançar o controle glicêmico, a HbA1c diminuiu após 1 ano (8,8% na introdução de SICI vs. 8,5%, $P < 0,01$). No entanto, durante o segundo e terceiro ano, a HbA1c aumentou novamente para os níveis pré-SICI (8,8% aos 36 meses). Nos doentes que iniciaram o SICI por outras razões, a HbA1c também melhorou após o primeiro ano (7,6% na introdução da bomba vs. 7,5% após 1 ano, $P = 0,03$). Após 3 anos, o controle glicêmico havia se deteriorado novamente HbA1c 8,01%; (Figura 06) (67).

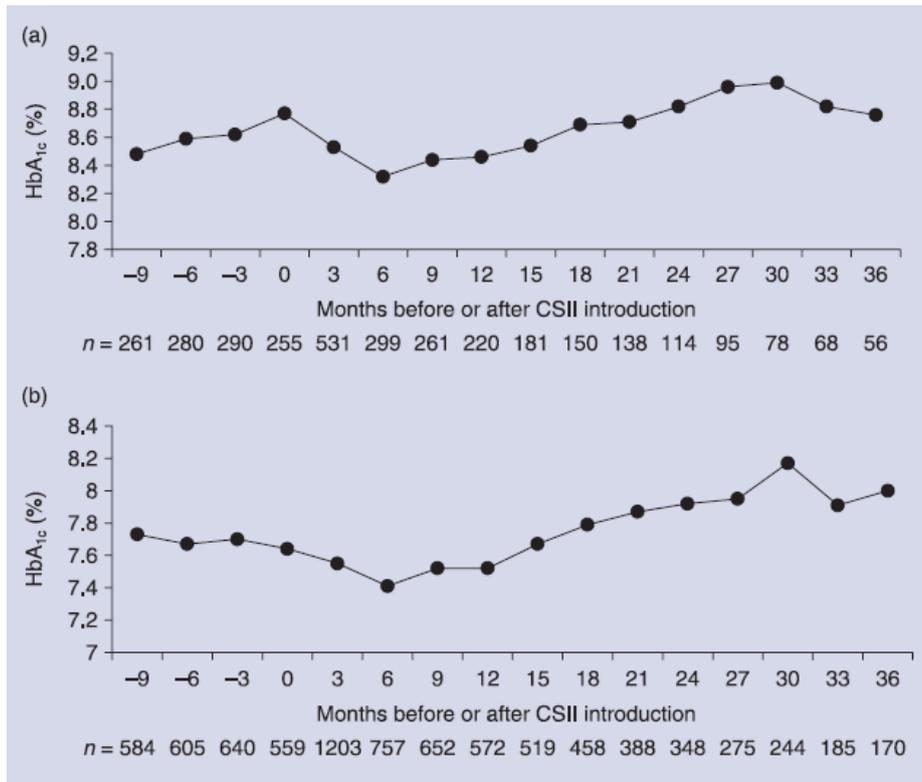


FIGURA 6 - HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA_{1c}) EM PACIENTES (A) INICIANDO O CSII PARA MELHORAR O CONTROLE GLICÊMICO E (B) INICIANDO O CSII POR OUTROS MOTIVOS QUE NÃO O DE MELHORAR O CONTROLE GLICÊMICO.

No estudo de Commissariat, et al. (2017) os usuários do SICI mostraram ter menor HbA_{1c} do que os não usuários ($8,0\% \pm 0,9\%$ vs. $8,3\% \pm 1,1\%$, não ajustado $P < 0,001$), mas essa diferença não foi sustentada após ajuste para fatores de confusão, incluindo raça/etnia e status socioeconômicos (ajustado $P = 0,61$) (68).

- Episódios de hipoglicemia

Kapellen et al. (2007) observaram que pacientes que iniciaram a terapia com SICI devido à hipoglicemia grave eram obtiveram redução do número de eventos hipoglicêmicos graves (de $52,1 / 100$ doentes-ano para $24,8 / 100$ doentes-ano, $P < 0,0001$), enquanto a redução de episódios hipoglicêmicos com convulsões ou inconsciência não atingiu significância estatística (de $12,1 / 100$ doentes-ano para $5,8 / 100$ pacientes-ano, $P = 0,28$) após 1 ano de terapia com SICI. Estas taxas mais baixas foram mantidas durante o período analisado de 33 meses (hipoglicemia grave $26,9 / 100$ doentes-ano; hipoglicemia com coma / convulsão $4,5 / 100$ doentes-ano). Esta redução em eventos hipoglicêmicos graves não foi por causa da deterioração no controle glicêmico, como HbA_{1c} não se alterou ao longo do primeiro ano de CSII ($7,6$ versus



7,5%, $P = 0,11$). As taxas de hipoglicemia não se alteraram nesses pacientes com início de SICI por outras razões que não hipoglicemia (Figura 07) (67).

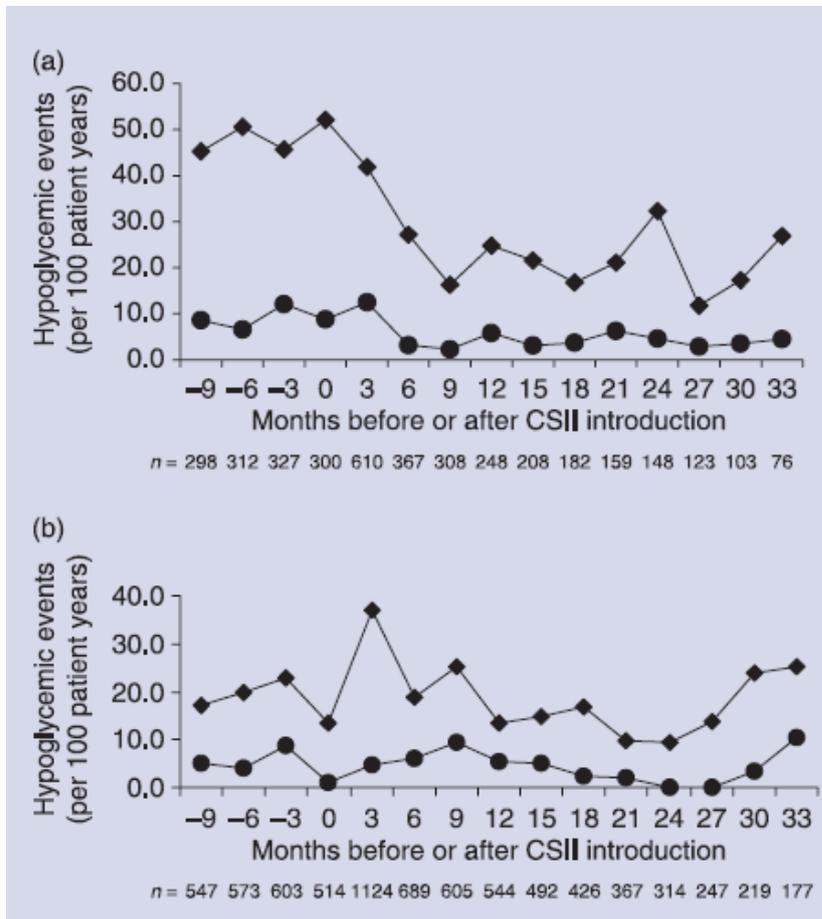


FIGURA 7 - PACIENTES QUE INICIARAM O TRATAMENTO COM SICI (A) DEVIDO A HIPOGLICEMIA GRAVE E (B) POR OUTRAS RAZÕES QUE NÃO HIPOGLICEMIA GRAVE (◆ HIPOGLICEMIA GRAVE; ● HIPOGLICEMIA COM COMA).

A frequência de eventos de hipoglicemia grave foi semelhante nos grupos em tratamento com SICI e MDI no estudo de Commissariat, et al. (2017), 6% e 8%, respectivamente $p=0.64$ (% de ocorrência de pelo menos um evento hipoglicemia grave nos últimos 3 meses) (68).

- Episódios de cetoacidose

No estudo de Commissariat, et al. (2017) pacientes em uso de MDI tiveram maior probabilidade de ter um evento de cetoacidose diabética nos últimos 3 meses do que os usuários do SICI (8% vs. 3%, não ajustado $P = 0,01$), mas essa diferença não se manteve após o ajuste para fatores de confusão (ajustado $P = 0,08$) (68).



- Monitorização contínua da glicose

Commissariat, et al. (2017) observaram que os usuários do SICI foram mais propensos a realizar uma monitorização mais frequente da glicemia (7,5 - 2,5 vezes / dia vs. 6,5 - 2,3 vezes / dia, $P < 0,001$), e usar monitorização contínua da glicose (45% vs. 13%, $P < 0,001$) ao serem comparados com usuários de MDI (68).

- Qualidade de vida

Lukás et al. (2013), avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes DM1 utilizando a ferramenta Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). O grupo SICI apresentou QVRS significativamente melhor de acordo com o auto-relato da criança e o relato do cuidador. Jovens em uso do SICI relataram melhor funcionamento físico, emocional e funções relacionadas à escola, e tiveram menos medo e sintomas relacionados ao diabetes do que o grupo MDI (Tabela 13) (66).

TABELA 13 - PONTUAÇÃO TOTAL E ESCORES DE ESCALAS BÁSICAS GENÉRICAS DO MÓDULO DE DIABETES PARA CHILD SELF-REPORT E PARENT PROXY-REPORT EM PACIENTES TRATADOS COM SICI E MDI.

	Child self-report		Parent proxy-report	
	CSII therapy <i>n</i> = 104	MDI therapy <i>n</i> = 135	CSII therapy <i>n</i> = 97	MDI therapy <i>n</i> = 127
GCS total score	82.1 ± 9.2***	77.0 ± 10.0	79.3 ± 9.0***	74.9 ± 10.1
Physical functioning	84.6 ± 9.8**	80.8 ± 11.1	81.1 ± 9.5**	77.5 ± 9.8
Emotional functioning	75.8 ± 15.2***	67.0 ± 16.0	72.8 ± 15.0***	63.8 ± 14.9
Social functioning	90.6 ± 13.6	87.6 ± 15.3	88.3 ± 13.4	85.7 ± 17.5
School functioning	75.9 ± 14.2**	70.3 ± 14.9	74.1 ± 14.2	71.2 ± 15.0
DM subscale scores				
Diabetes symptoms	67.2 ± 12.6***	61.4 ± 13.5	65.7 ± 11.9***	60.0 ± 12.5
Treatment barriers	72.5 ± 19.8	68.4 ± 19.2	68.7 ± 19.4	66.0 ± 18.9
Treatment adherence	82.9 ± 14.3	81.8 ± 14.1	79.8 ± 14.9	77.8 ± 13.4
Worry	71.4 ± 20.7***	62.0 ± 19.1	66.9 ± 20.9**	57.1 ± 21.7
Communication	77.2 ± 21.2	76.5 ± 22.7	74.8 ± 20.9	76.5 ± 21.3

* $p \leq .05$.

** $p \leq .01$.

*** $p \leq .001$.

- Aptidão Cardiorrespiratória

Lukás et al. (2013) calcularam o consumo máximo de oxigênio ($VO_2\max$) por sexo usando o teste de corrida de 20 metros nos grupos SICI e MDI e não encontraram diferenças significantes (66).



Contribuições das empresas produtoras da tecnologia

- Posicionamento da empresa Medtronic Comercial Ltda.

A Medtronic destacou primeiramente que antes da incorporação do SICI no SUS existem etapas fundamentais que devem ser cumpridas, sendo elas:

“ 1) disponibilidade de análogos de insulina ultra-rápida (já em processo);

2) incorporação de análogos de insulina basal;

3) capacitação técnica dos profissionais de saúde do SUS sobre questões fundamentais de educação em diabetes como: manuseio e prescrição de terapia basal-bolus, contagem de carboidratos, dieta, exercício e questões psicossociais relacionadas ao DM1. “

A Medtronic contribui adicionando 12 referencias, que foram avaliadas seguindo os critérios de elegibilidade do relatório, destas incluímos os resultados de três artigos. As características destes estudos são descritas na tabela abaixo e o motivo de exclusão consta no anexo 07.



TABELA 14 - Características dos estudos incluídos pela MEDTRONIC.

Referencia	Brancato et al. (2014) (69)	Benkhadra et al. (2016) (70)	Steineck et al. (2015) (71)
Delineamento	Estudo observacional retrospectivo	Revisão sistematica	Estudo observacional.
Comparação	Pacientes com menos de 2 anos de diagnóstico de DM1 em MDI vs mesmos pacientes após mais de 1 ano de uso do SICI.	SICI vs MDI (insulina aspart, glargina, insulina regular ou NPH administrada duas ou mais vezes por dia).	Pacientes cadastrados no Registro Nacional de Diabetes Sueco que faziam uso de SICI ou MDI.
Local do estudo	Palermo, Itália	NA	Suécia
N participantes	684 pacientes tratados com SICI, 119 preencheram os critérios de inclusão e 113 foram selecionados para análise estatística. 6 foram excluídos por descontinuar o uso de SICI no primeiro ano do estudo. 4 participantes voltaram para MDI depois de 2 a 6 anos. 30 participantes completaram os 6 anos de acompanhamento.	25 ECRs: um total de 1456 adultos e 543 crianças.	18.168 participantes: 2.441 usando terapia com SICI e 15.727 com MDI.
Período de seguimento	Janeiro de 2005 - setembro de 2013. Em média 4 anos (1,0 – 8,0 anos de variação).	NA	2005-2012. Em média de 6,8 anos de acompanhamento.
Característica dos participantes	Crianças e adolescentes menores de 22 anos, com idade média de 8,9 anos ($\pm 5,6$), 53% do sexo masculino, a duração média do diagnóstico até o início do SICI foi de 252,7 dias ($\pm 217,5$).	Adultos com idade média de 40,4 anos e crianças com uma média de idade de 8,3 anos.	Crianças e adultos com uma média de 38 (± 13) e 41 (± 15) anos de idade, em uso de SICI e DI respectivamente.
Desfechos	Média anual de HbA1c, IMC.	Alterações absolutas e relativas na HbA1c; número absoluto de eventos registrados quanto o tempo gasto na hipoglicemia grave e noturna.	Alterações nos níveis de HbA1c; episódios de hipoglicemia grave e noturna; incidência e mortalidade de doença cardiovascular;



Limitações	<p>Não considera o quantitativo de perdas de participantes. Não há um grupo comparador que permanece em uso de MDI.</p>	<p>O risco global de viés foi de moderado a alto porque a ocultação da alocação não estava clara ou não foi relatada adequadamente em 15 artigos, e o cegamento não foi relatado em 22 estudos. Os fabricantes de bombas de insulina forneceram os dispositivos e financiaram 18 testes. A proporção de pacientes perdidos no seguimento variou de 0 a 19%.</p>	<p>Não há informações sobre a duração do tratamento com SICI no baseline.</p>
Conflitos de interesse	<p>Declarou ausência de conflitos de interesses.</p>	<p>Declarou ausência de conflitos de interesses.</p>	<p>Alguns dos autores recebeu financiamento das empresas: Sanofi e Novo Nordisk.</p>
Financiamento	<p>NR</p>	<p>Mayo Clinic Robert D., Patricia E. Kern Center for the Science of Health Care Delivery.</p>	<p>European Association for the study of diabetes e Swedish Association of Local Authorities and Regions.</p>



Os principais resultados foram agrupados por desfechos e são descritos abaixo.

- Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c)

Brancato et al. (2014) encontrou uma redução significativa na média anual de HbA1c do primeiro ano até o sexto ano de acompanhamento dos pacientes em uso de SICI conforme ilustra figura abaixo (69).

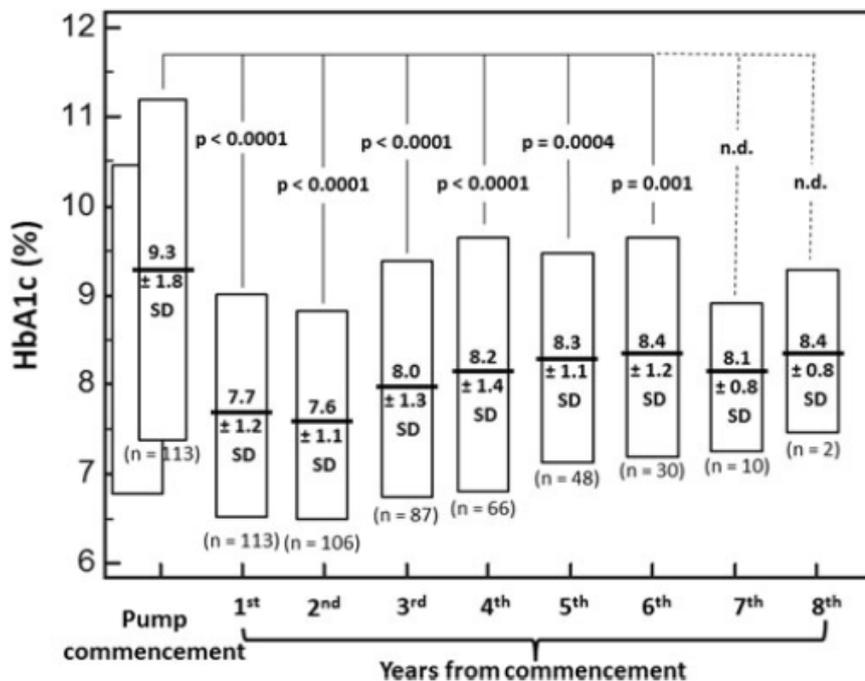


FIGURA 8 - HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c) NO INÍCIO DO ESTUDO E A MÉDIA ANUAL DE HbA1c AO LONGO DO ACOMPANHAMENTO (DE OITO ANOS). AS BARRAS EXPRESSAM O SD; AS LINHAS HORIZONTAIS NAS BARRAS EXPRESSAM OS VALORES MÉDIOS. TODOS OS VALORES DE HbA1c SÃO EXPRESSOS COMO PORCENTAGENS. AS COMPARAÇÕES NO SÉTIMO E OITAVO ANOS NÃO FORAM DETERMINADAS (N.D.) PORQUE O NÚMERO DE PACIENTES ERA DE ≤ 10 .

O estudo de Benkhadra et al. (2016) apresentou uma redução significativa nos níveis de HbA1c em adultos e crianças tratados com SICI comparados ao MDI (diferença média de 0,37% IC95%: 0,24-0,51, P meta-análise de = 0,000). Em adultos, a HbA1c foi reduzida em 0,42% em pacientes que utilizaram o CSII (95% CI, 0,23-0,61; P = 0,001) em comparação com o MDI. De forma semelhante, a HbA1c foi reduzida em 0,32% em crianças que usaram o CSII em comparação com aquelas que usaram o MDI (95% CI, 0,13-0,51; P = 0,002) (70).



Análises separadas de Steineck et al. (2015) para os valores de HbA1c durante o estudo, ou a mudança entre os valores basais e finais HbA1c, não demonstraram diferenças significativas entre os grupos de tratamento com MDI e SICI (71).

- Episódios de hipoglicemia

Na meta-análise de Benkhadra et al. (2016) não houve diferença significativa em eventos hipoglicêmicos menores ou graves. O SICI foi associado à menor incidência de hipoglicemia noturna (70).

- Doença cardiovascular

O estudo de Steineck et al. (2015) indicou efeito protetor do uso do SICI para doenças cardiovasculares. A probabilidade de ter doença arterial coronariana (DAC) fatal e doença cardiovascular fatal (DAC ou acidente vascular cerebral) foi 45% e 42% menores no grupo em uso do SICI comparado ao MDI, respectivamente. O mesmo foi observado para mortalidade por todas as causas, uma probabilidade 27% menor no grupo em uso do SICI. Razões de risco foram menores, mas não significativamente, para doença cardíaca coronariana fatal ou não fatal e doença cardiovascular fatal ou não fatal (tabela 15) (71).



TABELA 15 - HAZARD RATIO (INTERVALOS DE CONFIANÇA DE 95%) PARA VÁRIOS RESULTADOS COM O TRATAMENTO COM SICI EM COMPARAÇÃO COM MDI EM 18.168 PESSOAS COM DM 1 SEGUIDO POR UMA MÉDIA DE 6,8 ANOS DE 2005 A 2012.

	No with events (%)	Events/1000 person years	Hazard ratio* (95% CI)	P value
Major endpoints				
Fatal/non-fatal coronary heart disease:				
MDIs	15 727/1058 (6.7)	10.7	1.0	0.05
Pump	2441/97 (4.0)	6.2	0.81 (0.66 to 1.01)	
Fatal/non-fatal cardiovascular disease:				
MDIs	15 727/1294 (8.2)	13.1	1.0	0.2
Pump	2441/129 (5.3)	8.3	0.88 (0.73 to 1.06)	
Fatal cardiovascular disease:				
MDIs	15 727/517 (3.3)	5.1	1.0	0.005
Pump	2441/29 (1.2)	1.8	0.58 (0.40 to 0.85)	
Total mortality:				
MDIs	15 727/1109 (7.1)	11.0	1.0	0.007
Pump	2441/83 (3.4)	5.3	0.73 (0.58 to 0.92)	
Secondary endpoints				
Fatal coronary heart disease:				
MDIs	15 727/453 (2.9)	4.5	1.0	0.004
Pump	2441/24 (1.0)	1.5	0.55 (0.36 to 0.83)	
Fatal stroke:				
MDIs	15 727/79 (0.5)	0.8	1.0	0.4
Pump	2441/5 (0.2)	0.3	0.67 (0.27 to 1.67)	
Non-cardiovascular disease mortality:				
MDIs	15 722/592 (3.8)	5.9	1.0	0.3
Pump	2441/54 (2.2)	3.4	0.86 (0.64 to 1.13)	

* Ajuste por estratificação com quintos do escore de propensão incluindo covariáveis de idade, sexo, duração do diabetes, história de doença cardiovascular, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, câncer, doença hepática, transtornos mentais, níveis educacionais e valores basais de HbA1c, sistólica e diastólica pressão arterial, tabagismo atual, atividade, IMC, colesterol total e lipoproteína de alta densidade, triglicérides, albuminúria, creatinina, insuficiência renal, drogas anti-hipertensivas, hipolipemiantes, aspirina, renda, escolaridade, estado civil e ano de referência.

Steineck et al. (2015) discutiram as limitações deste estudo, como a ausência de dados sobre a educação do paciente e a frequência de monitoramento de glicose no sangue, o que poderia ter influenciado a associação observada. A mudança de MDI para SICI é acompanhada pela educação sobre o tratamento com a bomba de insulina, o que poderia ser útil na redução do número de episódios de hipoglicemia e hiperglicemia. Assim, alguns dos efeitos da terapia com SICI poderiam ter sido alcançados pelo treinamento intensificado do indivíduo sobre a doença para melhorar o monitoramento da glicemia e alcançar um melhor equilíbrio entre a administração de insulina, ingestão de alimentos e atividade física (71).



- Posicionamento da empresa Roche Diabetes Care Brasil Ltda.

A Roche acrescentou mais informações sobre o produto, conforme descrito abaixo:

“O Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI) é composto por um equipamento eletroeletrônico portátil, de uso externo, que possibilita mimetizar secreção fisiológica de insulina. Para tanto é necessário que se informe ao equipamento qual seja a dose de insulina a ser infundida a cada intervalo, este valor é pré-definido para cada hora e será liberado de modo que a infusão seja a mais fisiológica possível. É justamente esta característica que permite ao sistema uma maior e melhor farmacocinética, ou seja, proporcionar a menor dose possível por intervalo de tempo sem que a dose total dependa do volume final infundido neste intervalo. O equipamento possui no mínimo duas programações básicas, uma que possibilita a infusão de insulina durante as 24 horas do dia, chamada de programação (basal) e por meio de pulsos (bolus) no horário das refeições ou para corrigir a hiperglicemia, sendo capazes, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, proporcionar grande flexibilidade ao estilo de vida. Esta situação permite ao médico e o paciente conhecer exatamente a quantidade de insulina que seu paciente receberá fator fundamental para crianças e gestantes que necessitam de pequeníssimas doses de insulina tanto total como a cada intervalo de hora. Os análogos de insulina ultrarrápida são indicados para uso nestes sistemas. “

Além disso, o demandante acrescentou as indicações e contraindicações para o uso de SICI (Quadro 2).

QUADRO 2 - INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES PARA O USO DE SICI.

Indicações médicas para o uso de SICI
<ul style="list-style-type: none">– Pacientes com menos de 6 anos de idade;– Gestantes e/ou mulheres com DM que planejam engravidar, sobretudo aquelas que não alcançaram controle metabólico adequado com o uso de MDI;– Gastroparesia;– Complicações microvasculares e/ou fatores de risco para complicações macrovasculares;– Hipoglicemias assintomáticas;– Hipoglicemias severas.– Indicações relativas para o uso de SICI– Pacientes menores de 12 anos de idade com mau controle glicêmico, apesar do tratamento intensivo com MDI;



- Pacientes maiores de 12 anos com dificuldade na obtenção de controle glicêmico, apesar do tratamento intensivo com
- MDI;
- Pacientes maiores de 12 anos com grande variabilidade glicêmica;
- Ocorrência do fenômeno do alvorecer, com níveis de glicemia de jejum > 140 a 160 mg/dL;
- Pacientes com hipoglicemias noturnas frequentes e intensas;
- Ocorrência do fenômeno do entardecer;
- Indivíduos propensos a ter cetose;
- Grandes variações da rotina diária;
- Adolescentes com transtornos alimentares;
- Pacientes com dificuldade para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia;
- Desejo de um estilo de vida mais flexível;
- Atletas profissionais ou que participam de competições;
- Qualquer indivíduo motivado que deseje o autocontrole.

Contraindicações para o uso de SICI

- Indivíduos que não compreendam o seu manejo ou que não tenham suporte familiar nem apoio de enfermagem para as definições de insulina basal e bolus e, também, para a troca dos conjuntos de infusão, dos reservatórios de insulina e das baterias.
- Indivíduos que não estejam dispostos a medir glicemia capilar não são candidatos ao uso de SICI.
- Indivíduos com problemas psiquiátricos ou distúrbios alimentares, como anorexia nervosa e bulimia.

Fontes: Roche Diabetes Care Brasil Ltda. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018).

A Roche abordou as limitações dos estudos com dispositivos médicos, estes são menos investigados do que medicamentos, dado a dificuldade em realizar estudos clínicos experimentais com este tipo de intervenção. A seleção aleatória de pacientes para procedimento invasivo é sempre um desafio quando a alternativa é tratamentos não invasivos. Pelo mesmo motivo, estudos cegos podem não ser possível.

Também mencionou o processo de licenciamento de dispositivos médicos nas agências de regulação *Food and Drug Administration (FDA)* e *European Medicines Agency (EMA)*.

A Roche contribui adicionando 18 referencias de evidências clínicas, que foram avaliadas seguindo os critérios de elegibilidade do relatório, destas incluímos os resultados de quatro artigos. As características destes estudos são descritas na tabela abaixo e o motivo de exclusão consta no anexo 07.



TABELA 16 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELA ROCHE

Referencia	Karges et al. (2017) (72)	Churchill et al. (2009) (73)	Cherubini et al. (2014) (74)	Zabeen et al. (2016) (75)
Delineamento	Coorte	Revisão sistemática	Estudo transversal	Coorte retrospectivo
Comparação	MDI (4 ou mais injeções de insulina por dia) vs SICI	Pacientes com menos de 6 meses de diagnóstico de DM1 em MDI vs SICI	MDI vs SICI (pelo menos 6 meses antes do recrutamento)	MDI (3 ou mais injeções por dia) vs SICI (pelo menos 12 meses antes da avaliação das complicações)
Local do estudo	Alemanha/ Austria	NA	Itália	Austrália
N participantes	30 579 Incluído em toda a coorte: 16 460 usando terapia com MDI e 14 119 Terapia com SICI. Após o pareamento: 9814 em uso de SICI e 9814 com MDI.	7 estudos: 3 ECR 4 Estudos quase experimentais.	577 indivíduos, 306 (53,0%) tratados com MDI e 271 (47,0%) tratados com SICI.	1355 pacientes: 285 pacientes (21%) tratados com SICI > 12 meses, 704 (52%) recebendo MDI > 12 meses e 366 (27%) usando outro tratamento.
Período de seguimento	Janeiro de 2011 - dezembro de 2015.	NA	Fevereiro de 2008 - fevereiro de 2009.	2000 - 2014
Característica dos participantes	Crianças e adolescentes menores de 19 anos, 53% homens. SICI: duração média de uso da terapia de 3,7 anos; média de 13,1 anos de idade (\pm 4,4); MDI: duração média de uso da terapia de 3,6 anos; média de 15,1 anos de idade (\pm 3,3).	A idade média das crianças nos estudos variou de 1 a 6,4 anos, com a duração do diabetes tipo 1 de 6 meses a 2 anos. A duração do acompanhamento após o início de CSII variou de 6 meses a 4 anos.	Pacientes de 10 a 17 anos de idade diagnosticados com DM1 pelo menos 6 meses antes do início do estudo, com capacidade de ler e preencher um questionário de qualidade de vida (QVRS).	Participantes com idade entre 12 e 20 anos e duração do diabetes de pelo menos 5 anos. 53% mulheres foram incluídos no estudo e os resultados de 1520 avaliações de complicações foram incluídos na análise.



Desfechos	Desfechos primários: taxas de hipoglicemia grave e cetoacidose diabética durante o ano mais recente de tratamento. Desfechos secundários: nível de HbA1c, dose diária total de insulina, razão prandial para insulina total, frequência de automonitorização do nível de glicose no sangue e IMC durante o ano mais recente de tratamento.	Medidas de HbA1c e episódios de hipoglicemia.	Qualidade de vida (questionário Insulin Delivery System Rating Questionnaire - IDSRQ); Níveis de HbA1c; Incidência de hipoglicemia grave e cetoacidose;	HbA1c/ taxa de microalbuminúria/ retinopatia/ anormalidades nervosas periféricas e autonômicas, complicações microvasculares
Limitações	Estudo não randomizado propenso a viés de seleção residual. Não foram avaliados fatores relevantes: Intensidade de educação em diabetes, motivação, apoio familiar, fatores de saúde mental, duração individual do uso da bomba de insulina, uso de monitorização contínua da glicose e a taxa de descontinuação do tratamento para a terapia com SICI.	Estudo de baixa qualidade, não foi realizada uma busca bibliográfica abrangente; não forneceram uma lista de estudos excluídos. A qualidade científica dos estudos incluídos não foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões. Não utilizou nenhum método para combinar os resultados dos estudos, estes foram descritos de forma obscura. Não avaliou a probabilidade de viés de publicação.	Limitações inerentes ao desenho do estudo: Impossibilidade de relacionar exposição (SICI) e desfecho (melhora da qualidade de vida) em nível individual; dificuldade em controlar fatores de confundimento.	Não incluiu dados de monitoramento contínuo de glicose e variabilidade glicêmica que poderiam refinar a estratificação de risco.
Conflitos de interesse	Um dos autores recebeu financiamento das empresas: Medtronic, Novo Nordisk e Abbott.	NR	Declarou ausência de conflitos de interesses.	Declarou ausência de conflitos de interesses.
Financiamento	Competence Network Diabetes Mellitus, German Center for Diabetes Research (DZD), Federal Ministry of Education and Research, Berlin, Germany; e pela European Foundation for the Study of Diabetes.	NR	NR	Declarou ausência de financiamento.



Os principais resultados foram agrupados por desfechos e são descritos abaixo.

- *Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c)*

No estudo de Karges et al. (2017) os níveis de HbA1c foram menores com a terapia de SICI comparado à MDI (8,04% vs 8,22%; diferença, -0,18 [95% CI, -0,22 a -0,13], $P < 0,001$) (72).

Na revisão sistemática de Churchill et al. (2009) seis estudos relataram reduções nos níveis de HbA1c após o início do SICI, estes achados não foram combinados e são descritos na tabela abaixo (73).

TABELA 17 - MELHORA NA HBA1C APÓS O INÍCIO DO CSII.

Study	Baseline	3 mo	6 mo	12 mo	48 mo	P value
Litton et al.; CSII	9.5 ± 0.4	NR	NR	7.9 ± 0.3	NR	<.001
DiMeglio et al.; MDI, CSII	8.8 ± 0.7	8.8 ± 0.7	8.7 ± 0.7	NR	NR	<.05
	8.8 ± 0.6	8.4 ± 0.5	8.5 ± 0.6	NR	NR	<.05
Shehadeh et al.; CSII	8.8 ± 0.98	NR	NR	8.18 ± 0.9	NR	<.05
Weinzimer et al.; CSII	7.4 ± 1.0	NR	NR	7.0 ± 0.9	6.5 ± 0.9*	<.001
Fox, et al.; MDI, CSII	7.6 ± 0.3	7.46 ± 0.22	7.4 ± 0.18	NR	NR	NS
	7.4 ± 0.5	7.2 ± 0.29	7.2 ± 0.31	NR	NR	NS
Jeha et al.; CSII	8.6	NR	8.0	NR	NR	<.05
Wilson et al.; MDI, CSII	8.0 ± 0.4	NR	NR	8.04	NR	NS
	8.0 ± 0.4	NR	NR	7.79	NR	NS

CSII, infusão de insulina subcutânea contínua; HbA1c, hemoglobina glicosilada; MDI, múltiplas injeções diárias; NR não relatado; NS, não estatisticamente significativo. Medida de resultado - HbA1c (%) ± desvio padrão. Valores em negrito são estatisticamente significativos. * Seis sujeitos completaram 48 meses de acompanhamento.

O estudo de Churchill et al. (2009) apresentou vários vieses, que limitam a credibilidade dos seus achados. Não foi realizada uma busca bibliográfica abrangente; não forneceram uma lista de estudos (excluídos). A qualidade científica dos estudos incluídos não foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões. Não utilizou nenhum método para combinar os resultados dos estudos, estes foram descritos de forma obscura. Não avaliou a probabilidade de viés de publicação. Os autores não declaram a fonte de financiamento nem a presença de conflito de interesses.

Os resultados do estudo de Cherubini et al. (2014) para o desfecho de HbA1c não mostraram diferenças significativas entre grupos em uso de SICI e MDI (8 % (7,4–8,7) e 8,1% (7,4–8,9), respectivamente $p=0.571$) (74).

Zabeen et al. (2016) não identificaram diferenças significativas nos níveis de HbA1c entre pacientes tratados com SICI vs. MDI (8,6% [70 mmol / mol] vs. 8,7% [72 mmol / mol]; $p = 0,70$) (75).



- Episódios de hipoglicemia

Karges et al. (2017) observou que SICI está associada a menores taxas de hipoglicemia grave (9,55 vs 13,97 por 100 pacientes-ano, diferença, -4,42 [IC 95%, -6,15 a -2,69], $P < 0,001$) (tabela 18) (72).

TABELA 18 - PRINCIPAIS DESFECHOS: HIPOGLICEMIA SEVERA E CETOACIDOSE DIABÉTICA COM TERAPIA SICI VERSUS TERAPIA COM MDI.

Outcome	Matched Cohort (n = 19 628) ^b				Entire Cohort (N = 30 579) ^c			
	Injection Therapy (n = 9814)	Pump Therapy (n = 9814)	Between-Group Difference (95% CI) ^d	P Value	Injection Therapy (n = 16 460)	Pump Therapy (n = 14 119)	Between-Group Difference (95% CI) ^d	P Value
Severe Hypoglycemia								
No. of events	1371	1000			2135	1437		
No. of patients with events (%)	712 (7.3)	539 (5.5)			1091 (6.6)	784 (5.6)		
Rate per 100 patient-years (95% CI)	13.97 (12.47 to 15.48)	9.55 (8.49 to 10.62)	-4.42 (-6.15 to -2.69)	<.001	15.53 (13.22 to 17.84)	10.30 (8.73 to 11.86)	-5.23 (-6.93 to -3.53)	<.001
Hypoglycemic Coma								
No. of events	287	233			476	310		
No. of patients with events (%)	229 (2.3)	177 (1.8)			379 (2.3)	243 (1.7)		
Rate per 100 patient-years (95% CI)	2.96 (2.51 to 3.41)	2.30 (1.93 to 2.67)	-0.66 (-1.24 to -0.08)	.02	3.43 (2.78 to 4.08)	2.26 (1.81 to 2.72)	-1.16 (-1.72 to -0.60)	<.001
Diabetic Ketoacidosis (pH <7.3)								
No. of events	453	389			886	533		
No. of patients with events (%)	381 (3.9)	338 (3.4)			724 (4.4)	474 (3.4)		
Rate per 100 patient-years (95% CI)	4.26 (3.81 to 4.72)	3.64 (3.22 to 4.05)	-0.63 (-1.24 to -0.02)	.04	6.94 (5.58 to 8.31)	4.66 (3.70 to 5.61)	-2.29 (-3.12 to -1.46)	<.001
Severe Ketoacidosis (pH <7.1)								
No. of events	296	246			594	328		
No. of patients with events (%)	264 (2.7)	212 (2.2)			502 (3.0)	290 (2.1)		
Rate per 100 patient-years (95% CI)	2.80 (2.43 to 3.16)	2.29 (1.97 to 2.61)	-0.50 (-0.99 to -0.02)	.04	5.17 (3.87 to 6.47)	3.17 (2.34 to 4.01)	-2.00 (-2.79 to -1.21)	<.001

a: Valores são estimados a partir da análise de regressão binomial negativa com correspondência pares (coorte combinada) ou centro de tratamento (coorte inteira) como um fator aleatório. b: A coorte de escore de propensão compreende 10 621 pacientes-anos com terapia de injeção e 10 639 pacientes-ano com terapia de bomba. c: A coorte inteira foi incluída na probabilidade inversa do escore de propensão de análise de ponderação de tratamento e compreende 16 546 pacientes-ano com terapia de injeção e 15 009 pacientes-ano com terapia de bomba. d: Diferenças absolutas entre a terapia com bomba e a terapia por injeção.

O estudo de Cherubini et al. (2014) identificou uma incidência de hipoglicemia grave similar nos indivíduos tratados com MDI e SICI (0,98 e 1,11 por 100 pessoas-mês, respectivamente; $p = 0,386$) (74).

- Episódios de cetoacidose

A terapia com SICI, comparada com a MDI, no estudo de Karges et al. (2017), foi associada a taxas mais baixas de cetoacidose diabética (3,64 vs 4,26 por 100 pacientes-anos; diferença, -0,63 [95% CI, -1,24 a -0,02]; $P = 0,04$) (tabela 18) (72).

Karges et al. (2017) discutiram alguns fatores limitantes presentes no estudo. Por ser um estudo observacional não randomizado está propenso a viés de seleção. Vários fatores relevantes para o risco de



hipoglicemia e cetoacidose, mas difíceis de medir quantitativamente em uma grande população não foram abordados, como a intensidade de educação em diabetes, motivação, apoio familiar e fatores de saúde mental. Outra limitação potencial é que a duração individual do uso da bomba de insulina não foi considerada nas análises, e um paciente que adota essa tecnologia pode ter uma maior frequência de complicações a curto prazo. Além disso, o uso de monitorização contínua da glicose, que tem demonstrado melhorar o controle glicêmico e reduzir os níveis de HbA1c e eventos hipoglicêmicos, não foi analisado neste estudo. A taxa de descontinuação do tratamento para a terapia com bomba de insulina não foi examinada no presente estudo, mas estudos anteriores na população com DPV mostraram uma baixa taxa de descontinuação de apenas 4%.

Cherubini et al. (2014) não encontram diferença significativa na incidência de cetoacidose nos indivíduos tratados com MDI e SICI (0,33 e 0,37 por 100 pessoas meses, respectivamente, $p = 0,395$) (74).

- Qualidade de vida

Cherubini et al. (2014) avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes DM1 utilizando a ferramenta Insulin Delivery System Rating Questionnaire (IDSRQ). Foi observada uma boa QVRS tanto em indivíduos tratados com MDI ou SICI. Diferenças significativas não foram encontradas nos domínios do diabetes em geral, incluindo preocupações com diabetes, carga social e bem-estar psicológico. A análise de regressão múltipla (ajustado para idade, sexo, número de horas semanais gastas em atividade física, dose de insulina, autoadministração de insulina e número de visitas ao centro de investigação) mostrou que o SICI confere vantagens significativas em termos de QVRS com melhorias na satisfação do tratamento, eficácia clínica percebida e redução na interferência do tratamento nas atividades diárias (Figura 09) (74).

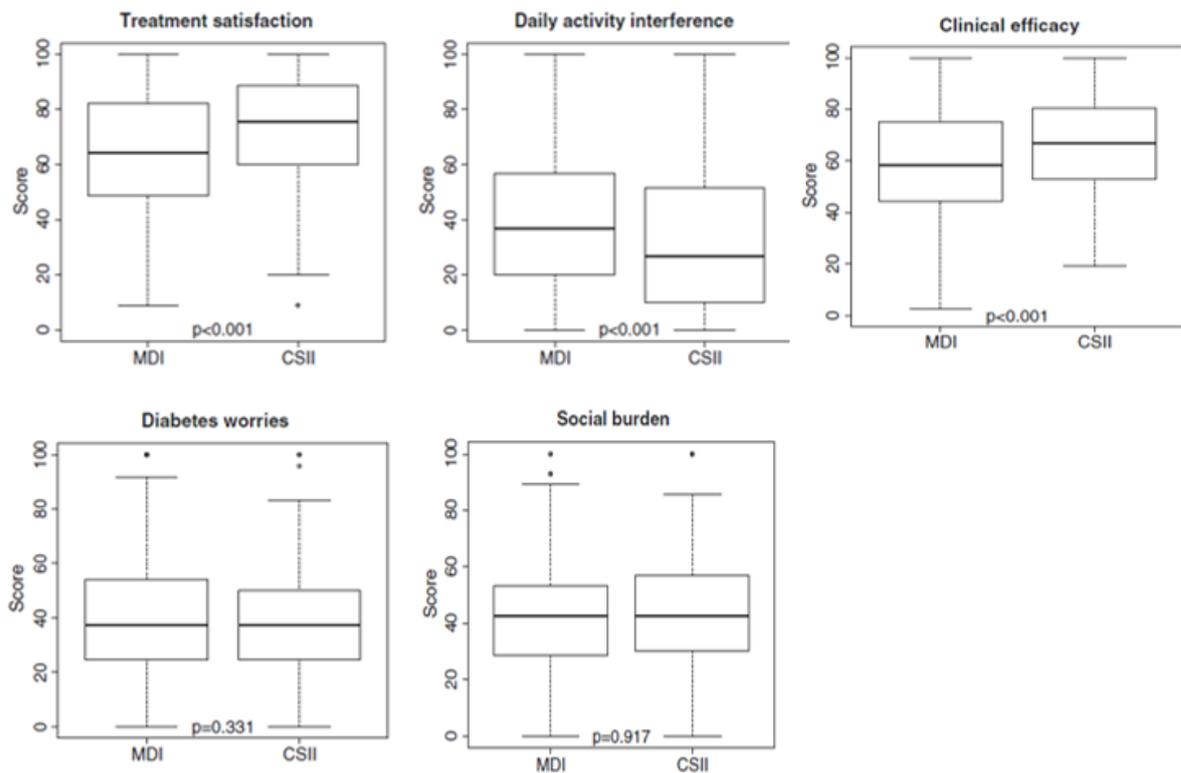


FIGURA 9 - DOMÍNIOS IDSRQ DE ACORDO COM O SISTEMA DE TRATAMENTO. BOX PLOTS COMPARAM DOMÍNIOS IDSRQ ENTRE OS GRUPOS MDI E SICI POR MEIO DO TESTE DE SOMA DE POSTOS DE WILCOXON. A PARTE SUPERIOR E INFERIOR DAS CAIXAS DENOTA OS PERCENTIS 25 E 75; A LINHA REPRESENTA A MEDIANA. CSII: SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUO DE INSULINA.

- Complicações microvasculares

Zabeen et al. (2016), ao comparar eventos de complicações microvasculares em 989 pacientes com DM1 tratados com SICI ou MDI, identificou que o uso de SICI foi associado a menores taxas de retinopatia (OR 0,66, IC 95% 0,45-0,95, $p = 0,029$) e anormalidade do nervo periférico (OR 0,63; IC95% 0,42–0,95; $p = 0,026$), mas não para albuminúria (OR 0,46; IC95% 0,10–2,17; $p = 0,33$). Estas análises foram ajustadas considerando o status socioeconômico e fatores de risco conhecidos incluindo HbA1c e duração do diabetes (72).

- Avaliação econômica e impacto orçamentário

O demandante acrescentou mais outros três estudos de avaliação econômica, duas revisões sistemáticas e um estudo de custos realizado na Alemanha. No Reino Unido, Cummins et al. (2010), publicaram um estudo de revisão sistemática na literatura, na qual compara SICI e MDI em pacientes portadores de DM 1. O SICI oferece vantagens clínicas em relação ao MDI, no entanto, os benefícios do SICI na época do estudo chegam a um custo extra de cerca de £ 1.700 por ano. Muitos estudos consideram redução de HbA1c a partir de 1,2% com SICI para tornar-se custo-efetivo (76). A revisão sistemática de Roze et al. (2015) incluiu 11 análises comparando SICI e MDI, das quais 09 com Modelo de Diabetes CORE.



O SICI foi associado a custos diretos ao longo da vida mais elevados, mas isso foi parcialmente compensado pela economia de custos devido a complicações reduzidas relacionadas ao diabetes (77). Na Alemanha, foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário ao simular migração randômica de 20% da população com DM1 de MDI para SICI. Tal cenário promove redução de 47.864 eventos de hipoglicemia grave e 5.543 eventos de complicações atribuída ao diabetes, gerando compensação de custos de €183.085.281 em 4 anos (sendo que 92% são provenientes de custos atribuídos a hipoglicemias graves) (78).

O demandante enviou o modelo de avaliação econômica ajustado para os valores das insulinas análogas (lentas e ultra-rápidas) que são adquiridas por meio de processo judicial, para isto utilizou os últimos preços praticados nas compras públicas. Além disso descreveram as referências (79 - 81) utilizadas para o embasamento das medidas de efetividade consideradas no modelo. Os resultados ajustados são descritos abaixo.

TABELA 19 - POPULAÇÃO ESTUDADA.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População	3918	12572	21732	30061	36800

TABELA 20 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO AJUSTADO EM 5 ANOS.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Utilização de MDI	R\$ 51.402.003	R\$ 164.937.719	R\$ 285.111.876	R\$ 394.383.770	R\$ 482.795.740
Utilização de SICI	R\$ 51.980.363	R\$ 166.793.548	R\$ 288.319.868	R\$ 398.821.257	R\$ 488.228.011
Incremental	R\$ 578.360	R\$ 1.855.829	R\$ 3.207.992	R\$ 4.437.487	R\$ 5.432.271

De qualquer forma, os pacientes em potencial, para otimizar e garantir o adequado atendimento, devem ser inseridos de maneira gradual, à medida em que vivemos em uma sociedade na qual profissionais de saúde, seja médico e equipe multidisciplinar precisam de capacitação e melhor conhecimento desta terapia avançada, uma vez que até então, o acesso tanto educacional quanto subsídio ao equipamento é raro. De todo modo, ainda assim, se todos os pacientes ingressassem na base no mesmo ano, os custos com complicações, redução de consumo de insulina e redução nas complicações relacionadas a HbA1c seriam maiores do que o investimento na terapia.

Além disso, o demandante mencionou um estudo realizado ao longo de 5 anos, considerando o aumento no número de pacientes com bomba de insulina (ao preço atual) seria



de 15 mil pacientes, e os custos corresponderiam ao mesmo valor de tratar 36.800 pacientes. No entanto não foi mencionada a fonte deste estudo para conferência dos dados.

O demandante informou que não foi considerado aumento do número de pacientes além dos 36.800 no horizonte de 5 anos devido aos pontos destacados abaixo:

1) O aumento do número de pacientes está diretamente relacionado à capacitação dos médicos no tema. Lembrando que essa capacitação precisa ser realizada em 90% dos endocrinologistas.

2) O PCDT a ser elaborado precisa ser extremamente criterioso ao se considerar os critérios clínicos, econômicos e de engajamento na terapia.

3) Considerando que o modelo se permite não gerar gastos adicionais ao SUS, pacientes não aderentes à terapia em um prazo de 1 ano não deverão continuar no programa.

A Roche informou também que os custos relacionados ao seguro do equipamento não foram contemplados na análise, pois Accu-Chek Combo possui vida útil de 5 anos e a Roche oferece garantia por 4 anos, trocando o produto sempre que necessário dentro deste período de tempo.

Contribuições da Sociedade Brasileira de Diabetes

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) posicionou-se partindo do pressuposto de que, o tratamento de primeira linha de pacientes com DM1 contempla o uso de insulinas humanas NPH e Regular que será substituída, em breve, por um análogo de insulina de ação ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina), com a expectativa de que seja complementada futuramente, com o análogo de insulina de longa ação.

Em sua contribuição, a SBD argumenta que apesar de não ter sido realizada avaliação adequada, por meio de revisão sistemática e avaliação econômica, a SBD entende a necessidade de identificar as situações em que o SICI é indispensável ao tratamento, levando-se também em conta as frequentes medidas judiciais para a obtenção do SICI pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

As indicações abaixo são recomendadas pela SBD e as recomendações finais, de acordo com o nível de evidência (Quadro 3):

A. Tratamento de primeira linha de pacientes com DM 1: A partir do diagnóstico em neonatos, lactentes e crianças menores de seis anos (necessidade de microdoses de insulina)



B. Tratamento de segunda linha de pacientes com DM1: Hipoglicemias graves e noturnas frequentes apesar do uso de esquema com MDI (insulina humana NPH e regular, insulina NPH e análogos de insulina de ação ultrarrápida, ou análogos de insulina ultrarrápida e de longa ação e). Hipoglicemia assintomáticas e ou despercebida (disautonomia): falta de percepção de sintomatologia clínica pela ausência de resposta adrenérgica.

C. Situações especiais em pacientes com DM1: Mulheres com DM1 gestantes ou planejando gestação, que apresentem controle glicêmico inadequado ou hipoglicemias sem aviso, apesar da boa adesão à terapia com MDI. Paciente com DM1 com gastroparesia. Paciente apresentando fenômeno do amanhecer significativo.

QUADRO 3 - RECOMENDAÇÕES E CONCLUSÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
SICI e MDI são meios efetivos e seguros no manejo intensivo do DM, com o objetivo de chegar a níveis glicêmicos quase normais, diminuir as hipoglicemias e obter melhora na qualidade de vida	B
Tratamento do DM com SICI é efetivo e seguro, resultando em melhores resultados de controle metabólico, menos risco de hipoglicemias, menores variações glicêmicas e proporcionando um estilo de vida mais livre e com melhor qualidade	B
Dentre as vantagens do uso de SICI em comparação com a terapia com MDI, destacam-se a absorção mais previsível com o uso de análogos de insulina de ação ultrarrápida em relação às insulinas NPH e Glargina	B
As insulinas ultrarrápidas apresentam melhores resultados que a insulina Regular, com menores taxas de hipoglicemia, melhores valores de glicemia pós-prandial e menos ganho de peso	B
Deve-se considerar o uso de SICI uma alternativa viável para crianças de qualquer idade	D

- (A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência;
(B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência;
(C) Relatos de casos – Estudos não controlados;
(D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

6.3. AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário discutiu vários fatores relacionados ao uso desta tecnologia:



- As incertezas quanto à eficácia e efeito adverso em longo prazo. Os estudos demonstraram que o controle de HbA1c e a redução de episódios de hipoglicemia grave foram evidenciados nos primeiros meses, o que não foi mantido após um longo período de acompanhamento.

- O risco de dano não foi avaliado nestes estudos. Muitos dos pacientes têm um excesso de confiança no equipamento e o entendimento de que o equipamento por si só, controla a doença. O que não ocorre de fato, para isto há necessidade de treinamento, autocuidado e acompanhamento.

- Apesar das contribuições apontarem uma melhora da qualidade de vida, há grande incerteza nestes relatos, uma vez que a espontaneidade das respostas é questionável, devido ao grande número de duplicatas. Além disso, entre as 5.116 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião, apenas 89 já tiveram alguma experiência com o equipamento. Portanto, a grande maioria não tem uma experiência de uso na prática, os participantes demonstram grande expectativa e desejo de utilizar o SICI por se tratar de uma tecnologia nova. Ademais, o 3º motivo mais utilizado pelos participantes era a alegação de que o acesso a esta tecnologia é um direito do cidadão e dever do estado, independente dos resultados de eficácia e segurança apresentados.

Portanto, apesar de existirem pontos casuais favorecendo o uso do SICI, o grau de incerteza ainda é muito alto. O plenário concordou que as contribuições não agregaram evidências científicas suficientes para alterar a recomendação inicial.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes em sua 68ª reunião ordinária, no dia 04 de julho de 2018, deliberaram por maioria recomendar a não incorporação do sistema de infusão contínua de insulina como adjuvante no tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1, que falharam à terapia com múltiplas doses de insulina.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 357/2018.



8. DECISÃO

PORTARIA Nº 38, DE 11 DE SETEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o sistema de infusão contínua de insulina para tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Fica não incorporado o sistema de infusão contínua de insulina para tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



9. REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Report on Diabetes. 2016; 88. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
2. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) [Internet]. Ac Farmacêutica Ltda. 2016. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>
3. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). Diabetes Atlas. 8ª edition, 2017. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Disponível em: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E Atlas Full 0.pdf
4. COBAS, Roberta Arnoldi et al. The cost of type 1 diabetes: a nationwide multicentre study in Brazil. Bulletin of the World Health Organization, v. 91, n. 6, p. 434-440, 2013. Disponível em: https://scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862013000600011
5. BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Cadernos de Atenção Básica, n. 36. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Tipo 1. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – setembro/2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_Diabetes_tipo_1_CP_2017_1.pdf
7. Roche Diagnostics GmbH. Accu-Chek Spirit Combo®. Instruções de Uso. Disponível em: https://www.debemcomavida.com.br/media/371127/spirit_combo.pdf
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas/ Produtos para Saúde. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351372313201764/?nomeTecnico=Sistema%20de%20Infusao>
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas/ Produtos para Saúde. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351369275201720/?numeroRegistro=81414020020>
10. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
11. Melidonis A, Kamaratos A, Angelidi A, Thomakos P, Vrakas S, Bakalis J, et al. The Impact of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy on Efficacy and Safety in a Cohort of Type 1 Diabetes Patients: A 3-Year Prospective Study. Diabetes Technol Ther. 2016;18(3):159–63.
12. Papargyri P, Ojeda Rodríguez S, Corrales Hernández J, Mories Álvarez M, Recio Córdova J, Delgado Gómez M, et al. Estudio observacional de infusión subcutánea continua de insulina a lo largo de 7 años en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Endocrinol y Nutr. 2014;61(3):141–6.



13. Karagianni P, Sampanis C, Katsoulis C, Miserlis G, Polyzos S, Zografou I, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Hippokratia*. 2009;13(2):93–6.
14. American Diabetes Association (ADA). Diabetes Complications. Disponível em: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/a1c/?loc=lwd-slabnav?referrer=http://www.diabetes.org/livingwith-diabetes/complications/>
15. ASSESSING THE METHODOLOGICAL QUALITY OF SYSTEMATIC REVIEWS. AMSTAR checklist. Disponível em: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php
16. PICKUP, J. C.; SUTTON, A. J. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta - analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Medicine*, v. 25, n. 7, p. 765-774, 2008.
17. JEITLER, K. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. 2008.
18. FATOURECHI, Mitra M. et al. Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 94, n. 3, p. 729-740, 2009.
19. YEH, Hsin-Chieh et al. Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*, v. 157, n. 5, p. 336-347, 2012
20. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Technology appraisal guidance [TA151]. Published date: 23 July 2008. Reviewed in: May 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta151>
21. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH – CADTH. Rapid Response Report. Insulin Pumps for Adults with Type 1 Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. Ottawa: CADTH, 10 December 2015. Disponível em: <https://www.cadth.ca/insulin-pumps-adults-type-1-diabetes-review-clinical-effectiveness-cost-effectiveness-and-guidelines>
22. AUSTRALIAN GOVERNMENT. DEPARTMENT OF HEALTH, PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Post-market Review Products Used in the Management of Diabetes. Report to Government. Stage 2: Insulin Pumps. February 2015. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/reviews/diabetes# Final-Report-Stage-2>
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health C. Recommendations for the Prescribing and Use of Insulin Analogues. *Optim Ther Report–COMPUS* [Internet]. 2009;2 (7). Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/compus_IA_OT_rec_report.pdf
24. Clar C, Barnard K, et al. 2010, 'Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review', *Health Technology Assessment* Vol. 14, No. 12, pp. 1-140.
25. Cummins E, Royle P, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, Vol. 14, No. 11, pp. 1-181. 2010.
26. RIZZA, ROBERT A. Treatment options for insulin-dependent diabetes mellitus: a comparison of the artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin



- infusion, and multiple daily insulin injections. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 1986. p. 796-805.
27. STEINDEL, Bethel S. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, v. 27, n. 3, p. 199-204, 1995.
 28. BAGDADE, John D. et al. Effects of multiple daily insulin injections and intraperitoneal insulin therapy on cholesteryl ester transfer and lipoprotein lipase activities in NIDDM. *Diabetes*, v. 46, n. 3, p. 414-420, 1997.
 29. EGGER, M. et al. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin - dependent diabetes mellitus: a meta - analysis. *Diabetic Medicine*, v. 14, n. 11, p. 919-928, 1997.
 30. MULLER, Ulrich A. et al. Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine. *Diabetes Care*, v. 22, p. B29, 1999.
 31. DEVRIES, J. Hans et al. 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*, v. 25, n. 11, p. 2074-2080, 2002.
 32. WEINTROB, Naomi et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics*, v. 112, n. 3, p. 559-564, 2003.
 33. HOOGMA, R. P. et al. Quality of life and metabolic control in patients with diabetes mellitus type 1 treated by continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Neth J Med*, v. 62, n. 10, p. 383-387, 2004.
 34. KAMOI, Kyuzi; MIYAKOSHI, Masashi; MARUYAMA, Ryouko. A quality-of-life assessment of intensive insulin therapy using insulin lispro switched from short-acting insulin and measured by an ITR-QOL questionnaire: a prospective comparison of multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes research and clinical practice*, v. 64, n. 1, p. 19-25, 2004.
 35. VANHAVERBEKE, Gerd; MERTENS, Ann; MATHIEU, Chantal. Diabetic management in high risk patients (pregnancy, insulin pumps). *Acta Clinica Belgica*, v. 59, n. 4, p. 173-181, 2004.
 36. NAHATA, Leena. Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Clinical pediatrics*, v. 45, n. 6, p. 503-508, 2006.
 37. PICKUP, John C. et al. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes/metabolism research and reviews*, v. 22, n. 3, p. 232-237, 2006.
 38. COHEN, Neale et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin. *Pharmacoeconomics*, v. 25, n. 10, p. 881-897, 2007.
 39. OPIPARI - ARRIGAN, Lisa et al. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool - age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*, v. 8, n. 6, p. 377-383, 2007.
 40. PAŃKOWSKA, Ewa et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta - analysis of randomized control trials. *Pediatric diabetes*, v. 10, n. 1, p. 52-58, 2009.
 41. Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Pieber TR. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections



- compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2009;26(3):311–2.
42. CHARLES, Meaghan E. St et al. Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. *Clinical therapeutics*, v. 31, n. 3, p. 657-667, 2009.
 43. LEPORE, G. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in Type 1 diabetic patients. *Diabetic Medicine*, v. 26, n. 6, p. 602-608, 2009.
 44. BERGENSTAL, Richard M. et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 4, p. 311-320, 2010.
 45. Li XL. Multiple daily injections versus insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis [Preview]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*. 2010.
 46. MONAMI, Matteo et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta diabetologica*, v. 47, n. 1, p. 77-81, 2010.
 47. Solans M, Kotzeva A, Almazan C. [Medtronic-Minimed Continuous Glucose Monitoring System for patients with type 1 diabetes mellitus and gestational diabetes: efficacy and safety] [Preview]. Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ -formerly CAHTA). 2010
 48. 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).
 49. CONGET, Ignacio et al. The SWITCH study (sensing with insulin pump therapy to control HbA1c): design and methods of a randomized controlled crossover trial on sensor-augmented insulin pump efficacy in type 1 diabetes suboptimally controlled with pump therapy. *Diabetes technology & therapeutics*, v. 13, n. 1, p. 49-54, 2011.
 50. BATTELINO, T. et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, v. 55, n. 12, p. 3155-3162, 2012.
 51. LANGENDAM, Miranda et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane Library*, 2012.
 52. Cohen ND, Hong ES, Drie C Van, Balkau B, Shaw J, Van Drie C, et al. Long-Term Metabolic Effects of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(7):544–9.
 53. Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC. Insulin Pump Therapy Is Associated with Less Post-Exercise Hyperglycemia than Multiple Daily Injections: An Observational Study of Physically Active Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(1):84–8.
 54. ABDULRASOUL, Majedah M. et al. A comparison of continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily insulin injection in children with type I diabetes in Kuwait: glycemic control, insulin requirement, and BMI. *Oman medical journal*, v. 30, n. 5, p. 336, 2015.
 55. COHEN, Neale et al. Continuous glucose monitoring and pumps. *Australian family physician*, v. 44, n. 5, p. 284, 2015.



56. NEW, J. P. et al. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). *Diabetic Medicine*, v. 32, n. 5, p. 609-617, 2015.
57. PÉREZ-GARCÍA, L.; GOÑI-IRIARTE, M. J.; GARCÍA-MOURIZ, M. Comparación del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina frente a la terapia con múltiples dosis de insulina con calculador de bolus en pacientes con diabetes tipo 1. *Endocrinología y Nutrición*, v. 62, n. 7, p. 331-337, 2015.
58. RIEMSMA, Rob et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed® Paradigm™ Veo system and the Vibe™ and G4® PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*, v. 20, n. 17, p. 1, 2016.
59. CEMEROGLU, Ayse Pinar et al. Differences in parental involvement in the care of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus on multiple daily insulin injections versus continuous subcutaneous insulin infusion. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 29, n. 3, p. 265-272, 2016.
60. KLEFTER, Oliver Niels et al. Retinal characteristics during 1 year of insulin pump therapy in type 1 diabetes: a prospective, controlled, observational study. *Acta ophthalmologica*, v. 94, n. 6, p. 540-547, 2016.
61. FARRAR, Diane; TUFFNELL, Derek J.; WEST, Jane. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 3, 2016.
62. GIMÉNEZ, Marga et al. Budget impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes who experience severe recurrent hypoglycemic episodes in Spain. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, v. 64, n. 7, p. 377-383, 2017.
63. HOLMES-WALKER, Deborah Jane et al. Islet Transplantation Provides Superior Glycemic Control With Less Hypoglycemia Compared With Continuous Subcutaneous Insulin Infusion or Multiple Daily Insulin Injections. *Transplantation*, v. 101, n. 6, p. 1268-1275, 2017.
64. KWAI, Natalie et al. Continuous subcutaneous insulin infusion preserves axonal function in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*, v. 31, n. 2, p.
65. BECK, Roy W. et al. Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 5, n. 9, p. 700-708, 2017.
66. LUKÁCS, Andrea et al. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life. *International journal of technology assessment in health care*, v. 29, n. 1, p. 48-52, 2013.
67. KAPELLEN, T. M. et al. Indications for insulin pump therapy in different age groups—an analysis of 1567 children and adolescents. *Diabetic medicine*, v. 24, n. 8, p. 836-842, 2007.
68. COMMISSARIAT, Persis V. et al. Insulin Pump Use in Young Children with Type 1 Diabetes: Sociodemographic Factors and Parent-Reported Barriers. *Diabetes technology & therapeutics*, v. 19, n. 6, p. 363-369, 2017.



69. BRANCATO, Davide et al. The effectiveness and durability of an early insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes technology & therapeutics*, v. 16, n. 11, p. 735-741, 2014.
70. BENKHADRA, Khalid et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. 2017.
71. STEINECK, Isabelle et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. *bmj*, v. 350, p. h3234, 2015.
72. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA* 2017;318(14):1358-66.
73. Churchill JN. Use of continuous insulin infusion pumps in young children with type 1 diabetes: a systematic review. 2009.
74. Cherubini V, Gesuita R, Bonfanti R, et al. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study. *Acta Diabetologica* 2014;51(1):43-51.
75. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. *PLOS ONE* 2016;11(4):e0153033.
76. Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(11):iii-iv, xi-xvi, 1-181.
77. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, et al. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine* 2015;32(11):1415-24.
78. Zollner YF, Ziegler R, Stuve M, et al. Event and Cost Offsets of Switching 20% of the Type 1 Diabetes Population in Germany From Multiple Daily Injections to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A 4-Year Simulation Model. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10(5):1142-8.
79. HOOGMA, R. P. L. M. et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH - based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5 - nations trial. *Diabetic Medicine*, v. 23, n. 2, p. 141-147, 2006.
80. PICKUP, J. C.; SUTTON, A. J. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta - analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Medicine*, v. 25, n. 7, p. 765-774, 2008.
81. FORTWAENGLER, Kurt et al. Description of a new predictive modeling approach that correlates the risk and associated cost of well-defined diabetes-related complications with changes in glycated hemoglobin (HbA1c). *Journal of diabetes science and technology*, v. 11, n. 2, p. 315-323, 2017.



ANEXO 01 - Estratégias de busca apresentada pelo demandante.

PUBMED

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Brittle" OR "Brittle Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Insulin Dependent" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile Onset" OR "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Prone" OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus" OR "Juvenile-Onset Diabetes" OR "Diabetes, Juvenile-Onset" OR "Juvenile Onset Diabetes" OR "Diabetes Mellitus, Type I" OR "Diabetes Mellitus, Sudden-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Sudden Onset" OR "Mellitus, Sudden-Onset Diabetes" OR "Sudden-Onset Diabetes Mellitus" OR "Type 1 Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Type 1 Diabetes" OR "Diabetes, Type 1" OR "IDDM" OR "Diabetes, Autoimmune" OR "Autoimmune Diabetes") AND ("Continuous subcutaneous insulin infusion" OR "Insulin Pump Therapy") AND ("multiple daily insulin injections"))]

Resultado: 67 títulos

▪ ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (ESTUDO ECONÔMICO)

("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Brittle" OR "Brittle Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Insulin Dependent" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile Onset" OR "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Prone" OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus" OR "Juvenile-Onset Diabetes" OR "Diabetes, Juvenile-Onset" OR "Juvenile Onset Diabetes" OR "Diabetes Mellitus, Type I" OR "Diabetes Mellitus, Sudden-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Sudden Onset" OR "Mellitus, Sudden-Onset Diabetes" OR "Sudden-Onset Diabetes Mellitus" OR "Type 1 Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Type 1 Diabetes" OR "Diabetes, Type 1" OR "IDDM" OR "Diabetes, Autoimmune" OR "Autoimmune Diabetes") AND ("Continuous subcutaneous insulin infusion" OR "Insulin Pump Therapy") AND ("multiple daily insulin injections")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 7 títulos

LILACS



▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((("Diabetes Mellitus, Type 1" OR "Diabetes Mellitus Tipo 1" OR "Diabetes Mellitus Tipo 1") AND AND ("Continuous subcutaneous insulin infusion" OR "Insulin Pump Therapy") AND ("multiple daily insulin injections"))))

Resultado: 0 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (ESTUDO ECONÔMICO)**

((("Diabetes Mellitus, Type 1" OR "Diabetes Mellitus Tipo 1" OR "Diabetes Mellitus Tipo 1") AND AND ("Continuous subcutaneous insulin infusion" OR "Insulin Pump Therapy") AND ("multiple daily insulin injections")) AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economía em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))))

Resultado: 0 títulos



CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Diabetes Mellitus, Type 1") AND ("Continuous subcutaneous insulin infusion" OR "Insulin Pump Therapy") AND ("multiple daily insulin injections"))

Resultados: 0 títulos

COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Diabetes Mellitus, Type 1") AND ("Continuous subcutaneous insulin infusion" OR "Insulin Pump Therapy") AND ("multiple daily insulin injections"))

Resultados: 2 revisões completas



ANEXO 02 - Estratégias de busca realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

PUBMED

(((((("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Brittle" OR "Brittle Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Insulin Dependent" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile Onset" OR "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Prone" OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus" OR "Juvenile-Onset Diabetes" OR "Diabetes, Juvenile-Onset" OR "Juvenile Onset Diabetes" OR "Diabetes Mellitus, Type I" OR "Diabetes Mellitus, Sudden-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Sudden Onset" OR "Mellitus, Sudden-Onset Diabetes" OR "Sudden-Onset Diabetes Mellitus" OR "Type 1 Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Type 1 Diabetes" OR "Diabetes, Type 1" OR "IDDM" OR "Diabetes, Autoimmune" OR "Autoimmune Diabetes")))) AND (((((((((((Insulin Infusion Systems[Mesh]) OR Insulin Infusion Systems) OR Infusion System, Insulin) OR Infusion Systems, Insulin) OR Insulin Infusion System) OR System, Insulin Infusion) OR Systems, Insulin Infusion) OR Insulin Pump) OR Continuous subcutaneous insulin infusion)))) AND "multiple daily insulin injections"

Resultado: 81 títulos

LILACS

"D003922 " OR "Dmid" OR "Diabetes Mellitus Tipo 1" OR "Diabetes Mellitus Insulinodependente" [Palavras] and "E02.319.300.508" OR "E07.505.508" OR "E07.858.082.505.508" OR "VS2.006.002.013.002" OR "Sistemas de Infusão de Insulina" OR "Bomba de Insulina Implantável e Programável" [Palavras] and "injeções diárias de insulina" OR "MULTIPLAS DOSES DE INSULINA" [Palavras]

Resultado: 0

CRD

(type 1 diabetes mellitus) AND (Continuous subcutaneous insulin infusion OR Insulin Pump Therapy)

Resultados: 9 estudos

COCHRANE

((MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees) AND ((MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees) or (multiple daily insulin injections))

Resultados: 18 estudos



ANEXO 03 - Estudos excluídos na análise realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

TABELA 21. ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA.

N	Estudo	Motivo da exclusão	Referência
1	Rizza et al 1986	Tipo de participantes: DM1 primeira linha	26
2	Steindel et al 1995	Tipo de estudo e desfecho: avaliação econômica	27
3	Bagdade et al 1997	Tipo de intervenção: transferência de éster de colesterol e atividades de lipoproteína lipase	28
4	Egger et al 1997	Tipo de população: inclui todos DM1	29
5	Muller et al 1999	Tipo de intervenção: educacional	30
6	DeVries et al 2002	Estudo incluído na revisão de Yeh et al. 2012	31
7	Weintrob et al 2003	Estudo incluído na revisão de Fatourechí et al. 2009	32
8	Hoogma et al 2004	Tipo de participantes: DM1 primeira linha	33
9	Kamoi et al 2004	Tipo de intervenção: lispro	34
10	Vanhaverbeke et al 2004	Tipo de participantes: DM1 primeira linha	35
11	Nahata et al 2006	Tipo de participantes: DM1 primeira linha	36
12	Pickup et al 2006	Estudo incluído na revisão de Pickup et al. 2008	37
13	Cohen et al 2007	Tipo de estudo e desfecho: avaliação econômica	38
14	Opipari-Arrigan et al 2007	Tipo de participantes: DM1 primeira linha	39
15	Pankowska et al 2009	Estudos incluídos na revisão de Fatourechí et al. 2009	40
16	Siebenhofer et al 2009	Tipo de estudo: análise de outro estudo. Não específica se havia controle. DM1 1ª linha.	41
17	Charles et al 2009	Tipo de estudo e desfecho: avaliação econômica	42
18	Lepore et al 2009	Tipo de estudo: ECR	43
19	Bergental et al 2010	Restrição de idioma: japonês e não acesso ao texto completo	44
20	Li et al 2010	Estudo incluído na revisão de Fatourechí et al. 2009 e Yeh et al. 2012	45
21	Monami et al 2010	Tipo de intervenção: sistemas de monitoramento contínuo de glicose	46
22	Solans et al 2010	Tipo de intervenção: sensor de monitoramento contínuo de glicose acoplado a bomba.	47
23	Misso et al 2010	Tipo de participantes: DM1 primeira linha	48
24	Conget et al 2011	Tipo de intervenção: sensor de monitoramento contínuo de glicose acoplado a bomba.	49
25	Battelino et al 2012	Tipo de intervenção: sistemas de monitoramento contínuo de glicose	50
26	Langendam et al 2012	Tipo de participantes: DM1 primeira linha	51
27	Cohen et al 2013	Tipo de intervenção: sistemas de monitoramento contínuo de glicose	52



28	Yardley et al 2013	Tipo de intervenção: sistemas de monitoramento contínuo de glicose	53
29	AbdulRasoul et al 2015	Tipo de participantes: DM1 primeira linha	54
30	Cohen et al 2015	Tipo de população: inclui todos DM1	55
31	New et al 2015	Tipo de participantes: DM1 primeira linha	56
32	PÉREZ-GARCÍA et al 2015	Tipo de desfechos: dados oftalmológicos	57
33	Riemsma et al 2016	Tipo de estudo: Impacto orçamentário	58
34	Cemeroglu et al 2016	Tipo de desfecho e intervenção: responsabilidade pela administração de bolos de insulina e primeira linha de tratamento.	59
35	Klefter et al 2016	Tipo de paciente: Primeira linha de tratamento	60
36	Farrar et al 2016	Tipo de população e intervenção: apenas gestantes e primeira linha de tratamento.	61
37	Giménez et al 2017	Tipo de desfecho: neuropatia periférica diabética	62
38	Holmes-Walker et al 2017	Tipo de intervenção: sensor de monitoramento contínuo de glicose acoplado a bomba.	63
39	Kwai et al 2017	Tipo de participantes: DM1 primeira linha	64
40	Beck et al 2017	Tipo de intervenção: exercícios aeróbicos e primeira linha de tratamento.	65



ANEXO 04 – Características dos estudos incluídos na análise realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

TABELA 22. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Autor (data)	Pickup et al (2008)	Jeitler et al (2008)	Fatourechi et al (2009)	Yeh et al (2012)
Delineamento	RS e meta-análise	RS e meta-análise	RS e meta-análise	RS e meta-análise
N estudos incluídos	22 (10 com crianças e adolescentes, 12 com adultos)	20 (17 com adultos e 3 com crianças)	13 (7 com crianças e adolescentes, 1 com adolescentes e adultos e 5 com adultos)	15 (7 com crianças e adolescentes, 8 com adultos)
Tipo de estudos incluídos	ECR e estudos “antes e depois”	9 ECR paralelo e 11 ECR <i>cross-over</i>	ECR	ECR
Período da busca	1996 a 2006	Até março de 2007.	De 2002 até março 2008	De 1966/ 1974 até fevereiro de 2012.
População	Pacientes com DM1 com mais de 6 meses de uso do SICI, que apresentavam taxa de hipoglicemia grave durante a terapia com MDI superior a 10 episódios/100 pacientes-anos de tratamento.	Pessoas de qualquer idade ou sexo com DM1 ou DM2 e que estavam em tratamento com insulina (o tipo de insulina tem que ser a mesmo em ambos os grupos de tratamento, seja insulina regular ou análogo de insulina).	Adultos ou crianças com qualquer tipo de diabetes em terapia SICI ou MDI.	Adultos, adolescentes ou crianças com DM1 ou DM2 que utilizavam análogos de ação rápida e longa ou NPH e insulina regular nos grupos de MDI.
Crítérios de exclusão	Estudos com DM2, diabetes recém-diagnosticada tipo 1 e em pacientes com diabetes gestacional.	Mulheres grávidas; a duração da intervenção inferior a 4 semanas; tamanho de amostra inferior a dez pacientes; estudos com grupo misto de pacientes com DM1 e DM2.	Estudos em doenças críticas ou gravidez foram excluídos.	Estudos com pacientes internados ou envolvendo pacientes que usaram o dispositivo por menos de 24 horas; estudos que utilizaram a insulina regular no grupo do SICI.
Total de participantes	1414 adultos e crianças	982 (908 adultos e 74 crianças)	669 adultos e crianças	1008 (246 crianças e adolescentes e 762 adultos)



Intervenção e comparadores	SICI <i>versus</i> MDI.	SICI <i>versus</i> MDI.	SICI <i>versus</i> MDI.	SICI <i>versus</i> MDI.
Desfechos	Níveis de HbA1c e episódios de hipoglicemia grave.	Níveis de HbA1c, unidades de insulina, ocorrência de hipoglicemia grave e leve e eventos adversos.	Níveis de HbA1c, episódios de hipoglicemia grave, noturna e leve.	Níveis de HbA1c e episódios de hipoglicemia grave.
Qualidade dos estudos incluídos	Não avaliado.	15 estudos: de baixa qualidade (C); 2 estudos: qualidade moderada (B) e 1 estudo: qualidade muito baixa (excluído da análise).	Qualidade moderada: ECR implementaram alocação adequada; os avaliadores de resultados geralmente estavam cientes do braço para o qual um paciente foi alocado; a perda de seguimento foi substancial (intervalo de 0 a 25%, mediana, 8,5%).	Em geral de baixa qualidade, com um risco médio de viés.
Financiamento/ Conflito de interesses	Medtronic Ltd, Roche Ltd, LifeScan Ltd e NovoNordisk	Roche, Aventis, Eli Lilly e Novo Nordisk.	Medtronic	Não.

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; MDI: terapia com injeções de múltiplas doses de insulina; SICI: sistema de infusão contínua de insulina; HbA1c: hemoglobina A glicolisada 1c; ECR: ensaios clínicos randomizados.



ANEXO 05 – Avaliação do conteúdo das contribuições sobre experiência ou opinião

TABELA 23 - AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO QUE CONCORDARAM TOTALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.

Classificação	N
Não justificado (em branco)	114
Eficácia/efetividade	34
Redução de episódios de hipoglicemia;	5
Melhor controle glicêmico;	14
Controle da doença;	3
Precisão da dosagem;	2
Tratamento SICI eficaz;	4
O tratamento SICI é mais eficaz que os outros;	3
Controle de hiperglicemia;	1
SICI é indispensável para o tratamento de DM1;	2
Direito do cidadão e dever do Estado	25
Importante para pacientes do SUS;	15
O SUS deve oferecer todas as opções;	2
Falta ou desabastecimento de insulinas e insumos;	1
O tratamento SICI deve ser primeira linha;	1
Alto valor impede a aquisição pelo paciente;	6
Ganho de qualidade de vida	23
Melhora na qualidade de vida;	16
Conveniência do tratamento SICI;	7
Duplicado	4
Segurança	1
Prevenção e/ou redução de internações;	1
Tratamento de grupos específicos	1
Crianças;	1
Indicação médica e acompanhamento por equipe multiprofissional	1
Por meio de PCDT;	1

TABELA 24 - AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO QUE CONCORDARAM PARCIALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.



Classificação	N
Não justificado (em branco)	12
Eficácia/efetividade	3
Melhor controle glicêmico;	1
Associado ao uso da insulina análoga;	2
Importante para o tratamento de grupos específicos	1
Grupo específico;	1
Indicação médica e acompanhamento por equipe multiprofissional	1
Por meio de PCDT;	1
Direto do cidadão e dever do Estado	1
Falta ou desabastecimento de insulinas e insumos;	1

TABELA 25 - AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO QUE DISCORDARAM PARCIALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.

Classificação	N
Não justificado (em branco)	44
Eficácia/efetividade	35
Redução de episódios de hipoglicemia;	3
Melhor controle glicêmico;	2
Controle da doença;	11
Precisão da dosagem;	5
Redução do nº de doses;	4
Tratamento SICI eficaz;	5
O tratamento SICI é mais eficaz que os outros;	5
Ganho de qualidade de vida	16
Melhora na qualidade de vida;	13
Conveniência do tratamento SICI;	3
Tratamento de grupos específicos	9
Crianças;	3
Pessoas com falha ao tratamento convencional;	2
Grupo específico;	4
Direto do cidadão e dever do Estado	9
Importante para pacientes do SUS;	2



O SUS deve oferecer todas as opções;	1
Falta ou desabastecimento de insulinas e insumos;	1
O tratamento SICI deve ser primeira linha;	1
Alto valor impede a aquisição pelo paciente;	4
Indicação médica e acompanhamento por equipe multiprofissional	6
Acompanhamento por equipe multiprofissional capacitada;	1
Desde que o paciente tenha cuidado com o equipamento e comprometimento com o tratamento;	3
Desde que o médico indique que SICI é o mais adequado;	1
Desde que o paciente responda adequadamente à terapia com SICI;	1
Segurança	4
Prevenção e/ou redução de internações;	2
Prevenção e/ou redução do nº de complicações;	2
Dificuldade no entendimento e adesão ao tratamento com MDI	4
Dificuldade na rotina na administração com MDI;	3
Dificuldade de uso em pacientes com baixa escolaridade;	1
Necessidade de mais estudos	2
Necessário avaliar com pacientes do SUS;	1
Novos estudos podem fornecer mais dados;	1

TABELA 26 - AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO QUE DISCORDARAM TOTALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.

Classificação	N
Não justificado (em branco)	1619
Eficácia/efetividade	1362
Redução de episódios de hipoglicemia;	284
Melhor controle glicêmico;	316
Controle da doença;	235
Precisão da dosagem;	51
Redução do nº de doses;	12
Tratamento SICI eficaz;	95
O tratamento SICI é mais eficaz que os outros;	138
Controle de HbA1c;	118
Controle de hiperglicemia;	11
Associado ao uso da insulina análoga;	16
Associado a monitorização contínua de glicemia, através de sensor;	2



SICI é indispensável para o tratamento de DM1;	84
Ganho de qualidade de vida	1231
Melhora na qualidade de vida;	981
Conveniência do tratamento SICI;	250
Direto do cidadão e dever do Estado	786
Crianças;	185
Pessoas com falha ao tratamento convencional;	32
Adolescentes;	30
Idosos;	5
Gestantes;	16
Pessoas com deficiência,	1
Grupo específico;	4
Duplicado	349
Tratamento de grupos específicos	273
Crianças;	185
Pessoas com falha ao tratamento convencional;	32
Adolescentes;	30
Idosos;	5
Gestantes;	16
Pessoas com deficiência,	1
Grupo específico;	4
Segurança	222
Prevenção e/ou redução de internações;	73
Prevenção e/ou redução do nº de complicações;	129
Possível redução do risco de morte;	1
SICI é seguro;	19
Indicação médica e acompanhamento por equipe multiprofissional	28
Acompanhamento por equipe multiprofissional capacitada;	5
Capacitação técnica dos profissionais de saúde do SUS;	2
Desde que o paciente tenha cuidado com o equipamento e comprometimento com o tratamento;	4
Desde que o médico indique que SICI é o mais adequado;	12
Por meio de PCDT;	3
Desde que o paciente responda adequadamente à terapia com SICI;	2
Dificuldade no entendimento e adesão ao tratamento com MDI	11
Dificuldade na rotina na administração com MDI;	2



Dificuldade de uso em pacientes com baixa escolaridade;	1
Melhora da adesão ao tratamento SICI;	8
Necessidade de mais estudos	1
Novos estudos podem fornecer mais dados;	1

ANEXO 06 – Avaliação do conteúdo das contribuições de cunho técnico-científico

TABELA 27 - AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DE CUNHO TÉCNICO-CIENTÍFICO.

Classificação	N
Dificuldade no entendimento e adesão ao tratamento com MDI:	4
Leva o paciente ao autocuidado	2
Dificuldade na rotina na administração com MDI	1
Dificuldade de uso em pacientes com baixa escolaridade	1
Indicação médica e acompanhamento por equipe multiprofissional:	6
Por meio de PCDT	1
Melhora da adesão ao tratamento SICI	5
Direito do cidadão e dever do Estado:	82
Diminuição dos custos do tratamento da doença	22
O tratamento SICI deve ser primeira linha	7
Alto valor impede a aquisição pelo paciente	6
Importante para pacientes do SUS	35
O SUS deve oferecer todas as opções	9
Disponibilização para pacientes DM1 e DM2	2
Pode levar a judicialização.	1
Eficácia/efetividade:	197
Melhor controle glicêmico;	59
Controle de HbA1c	8
Redução de episódios de hipoglicemia	30
O tratamento SICI é mais eficaz que os outros	38
Precisão da dosagem	12
Controle de hiperglicemia	6
Refere-se ao uso da insulina análoga	3
Controle da doença	24
SICI é a única forma de terapia pra DM1	9
Tratamento SICI eficaz	4
Associado ao uso da insulina análoga	4
Evento adverso	1
Bolhas no local de aplicação	1



Evidências científicas são contrárias ao relatório:	9
Evidências científicas são contrárias ao relatório;	8
Falta de compreensão do conteúdo do relatório	1
Ganho de qualidade de vida:	125
Melhora na qualidade de vida	89
Conveniência do tratamento SICI	36
Importante para o tratamento de grupos específicos:	55
Crianças;	26
Pessoas com deficiência	1
Adolescentes	5
Idosos	1
Gestantes	6
Pessoas com falha ao tratamento convencional	13
Grupo específico	3
Indicação médica e acompanhamento por equipe multiprofissional:	4
Acompanhamento por equipe multiprofissional capacitada	1
Desde que o médico indique que SICI é o mais adequado	1
Desde que o paciente tenha cuidado com o equipamento e comprometimento com o tratamento;	1
Desde que o paciente responda adequadamente à terapia com SICI;	1
Necessidade de mais estudos:	1
Novos estudos podem fornecer mais dados	1
Segurança:	55
Prevenção e/ou redução do nº de complicações	37
SICI é seguro	4
Prevenção e/ou redução de internações	13
Menor mortalidade cardiovascular	1
Duplicado:	60



ANEXO 07 – Classificação geral de todas contribuições

TABELA 28 – AVALIAÇÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES.

Classificação	N
Não justificado (em branco)	2134
Eficácia/efetividade	1631
Ganho de qualidade de vida	1395
Direto do cidadão e dever do Estado	918
Duplicado	413
Tratamento de grupos específicos	339
Segurança	283
Indicação médica e acompanhamento por equipe multiprofissional	46
Dificuldade no entendimento e adesão ao tratamento com MDI	19
Necessidade de mais estudos	13

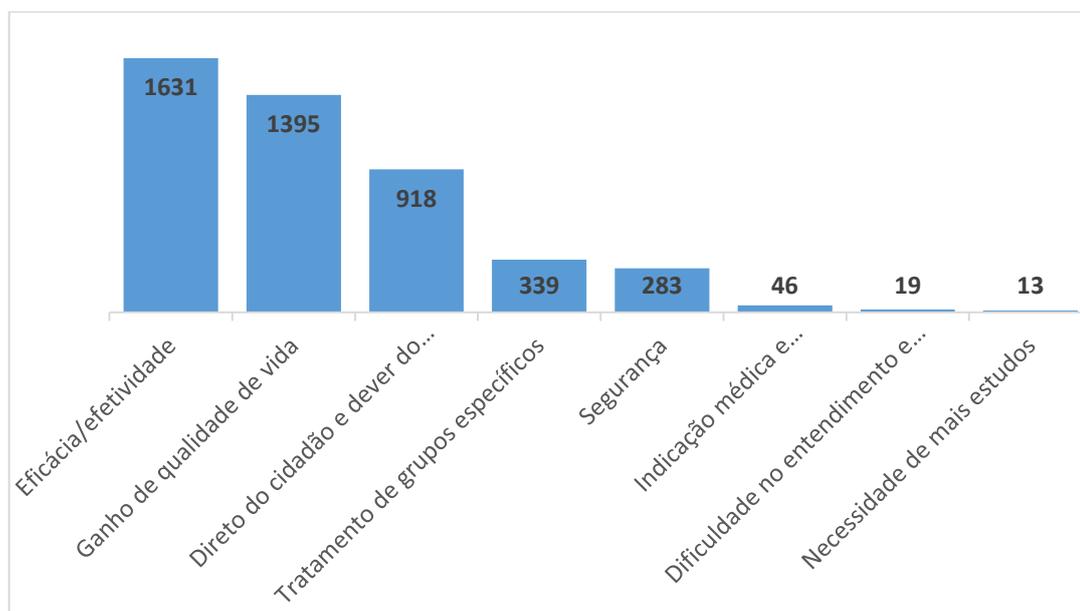


GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES



ANEXO 08 – Motivo de exclusão dos estudos anexados pós-consulta pública

TABELA 29 - ESTUDOS ANEXADOS NAS CONTRIBUIÇÕES DE CUNHO TÉCNICO-CIENTÍFICO, EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA.

Referencia	Motivo
SANTOS, Maria Joana Ferreira dos. Avaliação da qualidade de vida e do controlo glicémico em diabéticos tipo 1 com Bomba Infusora de Insulina. Dissertação de mestrado. Universidade do Porto. 2009.	Estudo transversal com 16 participantes.
HISSA, Miguel N. et al. Tratamento do diabetes mellitus tipo 1 com bomba de infusão subcutânea contínua de insulina e insulina lispro. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 45, n. 5, p. 487-493, 2001.	Tipo de participantes: DM1 primeira linha.
MÜLLER-GODEFFROY, E.; TREICHEL, S.; WAGNER, V. M. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus—a large-scale multicentre pilot study. Diabetic Medicine, v. 26, n. 5, p. 493-501, 2009.	Duplicado
ZABEEN, Bedowra et al. Insulin pump therapy is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality. PloS one, v. 11, n. 4, p. e0153033, 2016.	Duplicado
QUIRÓS, C. et al. Long-term outcome of insulin pump therapy: reduction of hypoglycaemia and impact on glycaemic control. Diabetic Medicine, v. 33, n. 10, p. 1422-1426, 2016.	Duplicado
Nader et al, 2017	Poster de congresso.
KARGES, Beate et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. Jama, v. 318, n. 14, p. 1358-1366, 2017.	Duplicado
CHERUBINI, V. et al. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study. Acta diabetologica, v. 51, n. 1, p. 43-51, 2014.	Duplicado
CHURCHILL, Jeanne N.; RUPPE, Rebekah L.; SMALDONE, Arlene. Use of continuous insulin infusion pumps in young children with type 1 diabetes: a systematic review. Journal of Pediatric Health Care, v. 23, n. 3, p. 173-179, 2009.	Duplicado
ACKERMANN, Ronald T. et al. Comparative effectiveness and costs of insulin pump therapy for diabetes. The American journal of managed care, v. 23, n. 6, p. 353-359, 2017.	Tipo de estudo: avaliação económica na perspectiva dos EUA.
AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care; 41(Suppl. 1):S126–S136 https://doi.org/10.2337/dc18-S012 . 2018	Tipo de estudo e comparação: Guideline. Não compara com MDI.
Institute of Health Economics. Insulin pump therapy for type 1 diabetes. Edmonton: Institute of Health Economics (IHE). Alberta STE Report. 2012	Tipo de estudo: avaliação económica.



TABELA 30 - ESTUDOS ANEXADOS NAS CONTRIBUIÇÕES DA EMPRESA MEDTRONIC, EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA.

Referencia	Motivo
LANG, Eunice G. et al. Initiation of insulin pump therapy in children at diagnosis of type 1 diabetes resulted in improved long-term glycemic control. <i>Pediatric diabetes</i> , v. 18, n. 1, p. 26-32, 2017.	Tipo de participantes: DM1 primeira linha
SHERR, Jennifer L. et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. <i>Diabetologia</i> , v. 59, n. 1, p. 87-91, 2016.	Tipo de comparação: uso de SICI em 3 grandes bases de dados (americana, inglesa e alemã / austríaca).
HERMANIDES, J. et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA1c in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. <i>Diabetic medicine</i> , v. 28, n. 10, p. 1158-1167, 2011.	Tipo de intervenção: SICI + sistemas de monitoramento contínuo de glicose
BERGENSTAL, Richard M. et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. <i>New England Journal of Medicine</i> , v. 363, n. 4, p. 311-320, 2010.	Tipo de intervenção: SICI + sistemas de monitoramento contínuo de glicose
BERGENSTAL, Richard M. et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. <i>New England Journal of Medicine</i> , v. 369, n. 3, p. 224-232, 2013.	Tipo de intervenção: SICI + sistemas de monitoramento contínuo de glicose
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. <i>Diabetes technology & therapeutics</i> , v. 19, n. 3, p. 173-182, 2017.	Tipo de intervenção: SICI + sistemas de monitoramento contínuo de glicose
ZHONG, Alex et al. Effectiveness of automated insulin management features of the MiniMed® 640G sensor-augmented insulin pump. <i>Diabetes technology & therapeutics</i> , v. 18, n. 10, p. 657-663, 2016.	Tipo de intervenção: SICI + sistemas de monitoramento contínuo de glicose
RESTREPO-MORENO, Mónica et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion and real time continuous glucose monitoring in two specialized centers in Medellin, Colombia. <i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i> , v. 31, n. 6, p. 696-700, 2018.	Tipo de intervenção: SICI + sistemas de monitoramento contínuo de glicose
KALLAS-KOEMAN, Melissa M. et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. <i>Diabetologia</i> , v. 57, n. 4, p. 681-689, 2014.	Tipo de participantes: diabetes gestacional

TABELA 31 - ESTUDOS ANEXADOS NAS CONTRIBUIÇÕES DA EMPRESA ROCHE, EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA.

Referencia	Motivo
Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. <i>Diabetologia</i> 2016;59(1):87-91.	Duplicado.
Beato-Vibora P, Yeoh E, Rogers H, et al. Sustained benefit of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control and	Tipo de comparação: Não compara com MDI. Não tem grupo controle.



hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. <i>Diabet Med</i> 2015;32(11):1453-9.	
Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. <i>Diabet Med</i> 2008;25(7):765-74.	Incluído no relatório anteriormente. Referência 16.
Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010(1).	Excluído do relatório anteriormente. Tipo de participantes: DM1 primeira linha. Referência 48.
Müller-Godeffroy E, Treichel S, Wagner VM, on behalf of the German Working Group for Paediatric Pump T. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus—a large-scale multicentre pilot study1. <i>Diabetic Medicine</i> 2009;26(5):493-501.	Tipo de comparação: Não compara com MDI. Não tem grupo controle.
Boizel R, Pinget M, Lachgar K, et al. Clinical evaluation of the use of a multifunctional remotely controlled insulin pump: multicenter observational study. <i>J Diabetes Sci Technol</i> 2014;8(6):1145-50.	Tipo de comparação: Não compara com MDI
Kerr D, Hoogma RP, Buhr A, et al. Multicenter user evaluation of ACCU-CHEK(R) Combo, an integrated system for continuous subcutaneous insulin infusion. <i>J Diabetes Sci Technol</i> 2010;4(6):1400-7.	Tipo de comparação: Não compara com MDI. Não tem grupo controle.
Olinder AL, Kernell A, Smide B. Missed bolus doses: devastating for metabolic control in CSII-treated adolescents with type 1 diabetes. <i>Pediatr Diabetes</i> 2009;10(2):142-8.	Tipo de comparação: Não compara com MDI. Não tem grupo controle.
Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. <i>Diabetologia</i> 2008;51(9):1594.	Tipo de comparação: Não compara com MDI. Não tem grupo controle.
Ziegler R, Rees C, Jacobs N, et al. Frequent use of an automated bolus advisor improves glycaemic control in pediatric patients treated with insulin pump therapy: results of the Bolus Advisor Benefit Evaluation (BABE) study. <i>Pediatr Diabetes</i> 2016;17(5):311-8.	Tipo de comparação: Não compara com MDI. Não tem grupo controle.
Ziegler R, Tubili C, Chico A, et al. ProAct study: new features of insulin pumps improve diabetes management and glycaemic control in patients after transition of continuous subcutaneous insulin infusion systems. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2013;15(9):738-43.	Tipo de comparação: entre as marcas de bomba
Pfützner A, Weissmann J, Mouggiakakou S, et al. Glycemic Variability Is Associated with Frequency of Blood Glucose Testing and Bolus: Post Hoc Analysis Results from the ProAct Study. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2015;17(6):392-7.	Tipo de comparação: Não compara com MDI. Não tem grupo controle.
Quirós C, Giménez M, Ríos P, et al. Long-term outcome of insulin pump therapy: reduction of hypoglycaemia and impact on glycaemic control. <i>Diabetic Medicine</i> 2016;33(10):1422-6.	Tipo de comparação: Não compara com MDI. Não tem grupo controle.
Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. <i>BMJ : British Medical Journal</i> 2015;350.	Duplicado.