

# Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos  
em Saúde

Teste genético para diagnóstico de diabetes tipo  
MODY

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY

Porto Alegre - RS

30 de Agosto de 2024

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	10
2. RESUMO EXECUTIVO .....	11
3. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	18
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	18
3.2. Tratamento recomendado.....	20
4. TECNOLOGIA.....	25
4.1. Descrição.....	25
4.2. Ficha técnica .....	26
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA .....	27
5.1. Pergunta estruturada.....	28
5.2. Critérios de elegibilidade .....	30
5.3. Busca por evidências.....	31
5.4. Seleção de estudos e extração de dados.....	34
5.5. Resultados.....	45
5.6 Discussão e conclusões .....	60
5.7 Elementos pós-texto .....	62
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	64
6.1 Métodos.....	65
6.2 Resultados.....	70
6.3 Discussão e conclusões .....	73
6.4 Elementos pós-texto .....	74
7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	75
7.1 Métodos.....	75
7.2 Resultados.....	83
7.3 Discussão e conclusões .....	91
7.4 Elementos pós-texto .....	94
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	95
8.1 Avaliação por outras agências de ATS .....	95
8.2 Considerações sobre a implementação .....	95
8.3. Conclusões .....	95
9. REFERÊNCIAS .....	97
10. ANEXOS.....	0

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma proposto pelo PROPONENTE.....	23
<b>Figura 2.</b> Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.....	36
<b>Figura 3.</b> Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA. ....	37

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento. ....	10
<b>Quadro 2.</b> Resumo executivo.....	11
<b>Quadro 3.</b> Ficha técnica da tecnologia.....	26
<b>Quadro 4.</b> Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). ....	28
<b>Quadro 5.</b> Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). ....	30
<b>Quadro 6.</b> Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). ....	31
<b>Quadro 7.</b> Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). ....	33
<b>Quadro 8.</b> Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). ....	34
<b>Quadro 9.</b> Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). .	38
<b>Quadro 10.</b> Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....	41
<b>Quadro 11.</b> Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.....	46
<b>Quadro 12.</b> Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA. ....	46
<b>Quadro 13.</b> Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.....	48
<b>Quadro 14.</b> Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA. ....	49
<b>Quadro 15.</b> Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	52
<b>Quadro 16.</b> Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE. ....	53
<b>Quadro 17.</b> Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA - ROBINS-I. ....	56
<b>Quadro 18.</b> Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE. ....	58
<b>Quadro 19.</b> Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA.....	59
<b>Quadro 20.</b> Componentes da discussão e das conclusões. ....	60
<b>Quadro 21.</b> Componentes dos elementos pós-texto.....	62
<b>Quadro 22.</b> Parâmetros da avaliação econômica. ....	65
<b>Quadro 23.</b> Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.....	70
<b>Quadro 24.</b> Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE. ....	72
<b>Quadro 25.</b> Componentes da discussão e conclusões.....	73
<b>Quadro 26.</b> Elementos pós-texto.....	74
<b>Quadro 27.</b> Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). ....	75
<b>Quadro 28.</b> Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA, com lógica de demanda reprimida).....	81
<b>Quadro 29.</b> Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE. ....	82

<b>Quadro 30.</b>	Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.....	82
<b>Quadro 31.</b>	Resumo dos resultados da AIO. ....	84
<b>Quadro 32.</b>	Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). .	86
<b>Quadro 33.</b>	Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). ....	88
<b>Quadro 34.</b>	Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....	90
<b>Quadro 35.</b>	Componentes da discussão e das conclusões. ....	92
<b>Quadro 36.</b>	Elementos pós-texto. ....	94
<b>Quadro 37.</b>	Avaliação de outras agências de ATS.....	95

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Genes associados a MODY, frequência e características fenotípicas associadas.

## **LISTA DE ANEXOS**

**Anexo 1.** Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 2.** Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 3.** Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

**Anexo 4.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).



## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do “teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY”, para pacientes diagnosticados com diabetes, com idade menor que 30 anos atualmente, e com probabilidade de 40% em MODY *calculator*, visando avaliar sua incorporação no Rol.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2024.1.000198	UAT-136	Grupo Fleury

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo.

TECNOLOGIA
Teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY [Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE MAIS DE 30 MEGABASES DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS)].
INDICAÇÃO
Pacientes diagnosticados com diabetes, com idade menor que 30 anos atualmente, e com probabilidade de 40% em MODY <i>calculator</i> .
INTRODUÇÃO
<p>O diabetes tipo MODY (<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>) é uma forma de diabetes monogênica que se caracteriza por um conjunto de características clínicas específicas.</p> <p>Uma das principais características do MODY é o início precoce da doença, que geralmente se manifesta em jovens adultos, frequentemente antes dos 25 anos. Em algumas situações, o diagnóstico pode ocorrer ainda na infância ou adolescência.</p> <p>Adicionalmente, o MODY apresenta um padrão de herança autossômica dominante, o que significa que uma única cópia do gene mutado é suficiente para causar a condição. Essa hereditariedade é evidenciada por uma forte história familiar, com pelo menos duas gerações afetadas. A condição possui alta penetrância genética, com aproximadamente 95% dos indivíduos afetados desenvolvendo diabetes ou alterações glicêmicas até os 55 anos.</p> <p>Os sintomas clínicos do diabetes tipo MODY (<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>) geralmente são leves ou podem estar ausentes no início da doença. Os pacientes frequentemente apresentam poliúria, que se refere à produção excessiva de urina, polidipsia, caracterizada por sede excessiva, e fadiga. Em alguns casos, a perda de peso também pode ser observada. A hiperglicemia é uma característica comum, variando de leve a moderada, dependendo do subtipo de MODY.</p> <p>Em termos de prevalência, o diabetes tipo MODY-1 representa entre 2% e 10% do total de casos. O MODY-2 corresponde entre 20% e 63% dos casos de MODY, enquanto o MODY-3 representa entre</p>

21% e 72%. Outros subtipos são menos comuns e afetam um número reduzido de famílias. No Brasil, os subtipos mais comuns de DM monogênico são o MODY-GCK e MODY-HNF1A, respectivamente.

Em termos clínicos, o diagnóstico baseia-se em um modelo de predição da probabilidade de diabetes tipo MODY, conhecido como *MODY Probability Calculator*. Este modelo utiliza uma combinação de dados clínico-laboratoriais de pacientes diagnosticados com diabetes mellitus antes dos 30 anos de idade. O ponto de corte observado para a probabilidade discriminatória entre diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e MODY, com sensibilidade igual ou superior a 80% e especificidade igual ou superior a 90%, foi estabelecido em 50%.

Atualmente, existe a cobertura para o teste genético pela técnica de Sanger na Saúde Suplementar, conforme previsto no Anexo II da RN 465/2021, item 110, 1, letra "b". O sequenciamento de Sanger é uma técnica tradicional que permite a análise de um gene por vez com alta precisão para detectar mutações pontuais e pequenas inserções ou deleções, sendo ideal para confirmar variantes genéticas em genes específicos (usualmente são testados os genes *GCK* e *HNF1A*). Já o painel MODY por sequenciamento de nova geração (NGS) analisa múltiplos genes simultaneamente (*HNF4A*; *GCK*; *HNF1A*; *PDX1*; *HNF1B*; *NEUROD1*; *KLF11*; *CEL*; *PAX4*; *INS*; *BLK*; *ABCC8*; *KCNJ11* e *APPL1*), detectando uma gama mais ampla de mutações, incluindo variações estruturais maiores e alterações em regiões não codificantes.

#### PERGUNTA ESTRUTURADA

<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
Existe diferença no cuidado do indivíduo precocemente diagnosticado com diabetes tipo MODY por meio de teste genético?	Em pacientes com suspeita de diabetes tipo MODY com diagnóstico anterior aos 30 anos de idade, o diagnóstico por teste genético é mais eficaz para implementação do melhor tratamento farmacológico e redução de efeitos adversos e de complicações crônicas, quando comparado ao diagnóstico clínico (probabilidade igual ou superior a 60% de MODY em calculadora validada)?

<b>EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA</b>	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>A revisão apresentou os dados provenientes, em sua maioria, de relatos de caso de pacientes que tiveram seu diagnóstico de diabetes tipo 1 ou 2 e, após suspeita, realizado teste genético para identificação de diabetes MODY. Existem 14 tipos de MODY, porém os mais citados e prevalentes na literatura são os tipos 2 e 3. O presente estudo apresentou isso nos relatos de caso e coortes, uma vez que o tratamento apresentado foi modificado ao diagnóstico em sua maioria com a retirada da insulina e com uso de dieta somente ou de sulfonilureia. Vale destacar que alguns casos também mantiveram tratamentos combinados para controle da glicemia.</p>	<p>Os PARECERISTAS incluíram em sua análise dois estudos de coorte prospectivos, realizados por Shepherd em 2009 e 2018, ambos com alto risco de viés, que investigaram o impacto do diagnóstico genético (mudança na farmacoterapia) em pacientes com suspeita de MODY, apresentando um baixo nível de certeza da evidência para esse desfecho.</p> <p>No estudo de 2009, que envolveu 43 pacientes, 34 indivíduos (79%) interromperam o uso de insulina para iniciar o tratamento com sulfonilureia, 8 pacientes (19%) não tentaram a transferência e permaneceram com insulina, e um paciente (2%) iniciou o tratamento com metformina. Dos 34 pacientes que realizaram a troca para a sulfoniluréia, 10 (29%) voltaram a utilizar insulina.</p> <p>No estudo de Shepherd de 2018, dos 58 pacientes que estavam em uso de medicamentos antes do diagnóstico, 44 indivíduos (75,9%) mudaram de tratamento após o diagnóstico, enquanto 14 (24,1%) mantiveram a terapia.</p>
<b>AValiação EconôMica</b>	
<p>A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi baseada em uma análise de custo-utilidade a partir de um modelo de Markov do tipo coorte simulada desenvolvido no MS Excel. Modelo parcialmente adequado. Há uma importante falta de transparência com relação ao</p>	

funcionamento do modelo. Além da falta de transparência nos métodos de modelagem, a principal crítica a ser feita é a de não considerar métodos alternativos para identificação de MODY no braço comparador. O modelo assume que o diagnóstico clínico de MODY por meio da calculadora MODY e de exames laboratoriais cobertos no rol (como peptídeo C e anticorpos anti-ilhotas) já está igualmente contemplado em ambos os braços do modelo, não atribuindo custos específicos a essa estratégia. Assim, o comparador utilizado no modelo (ausência de teste genético para MODY) revela-se parcialmente adequado. Outro ponto crítico reside em premissas com elevado grau de incerteza utilizadas pelo proponente: (1) premissa de acurácia perfeita do teste genético para MODY; (2) premissa de ausência de identificação e tratamento otimizado de MODY no braço comparador do modelo (ou seja, grupo comparador sem nenhum teste para MODY); (3) tradução do diagnóstico de MODY em tratamento assertivo com redução da HbA1c média em 1,2% para 79% dos pacientes MODY que passarão a ser tratados com sulfonilureias; (4) tradução da redução da HbA1c em benefício clínico, com redução nos casos de retinopatia e de micro/macroalbuminúria ao longo do tempo. O pressuposto (1) não é absolutamente verdadeiro, mas é aceitável; o pressuposto (2) pode ser considerado falso pois, em verdade, existe forma alternativa vigente para o diagnóstico de MODY que não foi modelada; os demais pressupostos apresentam elevado grau de incerteza e estão pobremente embasados nas referências fornecidas. Além disso, o código CBHPM referenciado pelo proponente (40503895) na definição do custo do procedimento não se aplica para a tecnologia em avaliação pois é referente a DNA tumoral.

O teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY gerou um incremento de utilidade de 1,24 comparado ao cuidado padrão sem teste genético, a um custo incremental de R\$798,95 por paciente. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$646,29 /AVAQ. Existe elevado grau de incerteza nesse resultado.

#### IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
O PROPONENTE apresenta um modelo de análise de impacto orçamentário com um impacto incremental de R\$150.704.430,09 no final de 5 anos, com uma média simples anual de	O PARECERISTA recalcula um modelo de análise de impacto orçamentário, mudando parâmetros na população, market share e custos, resultando em um impacto incremental de R\$ 663.204.619,91 no período de 5 anos,

R\$30.140.886,01 no período de 5 anos. A análise foi refeita com metodologia diversa.	correspondente à média simples anual de R\$ 132.640.923,98.
<b>EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL</b>	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
O PROPONENTE não relatou em seu relatório pesquisa relacionada às recomendações das agências de ATS	Foi realizada busca nas principais agências de ATS. Até o momento, não há evidências diretas de recomendações específicas de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para pagamento/reembolso de testes genéticos para diagnóstico de diabetes tipo MODY.
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
O diagnóstico precoce de diabetes tipo MODY proporciona aos pacientes um melhor direcionamento ao tratamento, um melhor controle glicêmico e risco reduzido de hipoglicemia. Pode permitir a interrupção de tratamento medicamentoso, caso MODY-GCK, e interrupção da insulina com melhor controle glicêmico, caso MODY-HNF1A. A longo prazo, isso pode melhorar os desfechos relacionados a diabetes e prevenção das comorbidades relacionadas.	O PROPONENTE não forneceu uma sumarização dos principais achados, incluindo a força da evidência para os desfechos analisados em sua discussão e conclusão. Sua avaliação abrangeu relatos de caso, cinco coortes, uma revisão da literatura e um ensaio clínico randomizado; no entanto, a maioria desses estudos não atendeu aos critérios estabelecidos na própria estrutura PICOS do PROPONENTE, nem na PICOS proposta pelos PARECERISTAS. Além disso, não foram discutidas as limitações da análise, nem as vantagens e desvantagens da incorporação da tecnologia na saúde suplementar. A conclusão apresentada pelo PROPONENTE não está alinhada com a pergunta formulada e com a

	<p>estrutura PICOS, e não reflete adequadamente a análise dos desfechos, que incluem a eficácia da metformina e da gliclazida no GRADE.</p> <p>A evidência disponível sobre a eficácia e segurança do teste genético para diagnóstico do diabetes tipo MODY é limitada, baseada apenas em duas coortes com certeza da evidência baixa quanto à mudança na farmacoterapia. As principais limitações da análise incluem o número reduzido de estudos e a falta de dados sobre eventos adversos, controle glicêmico e complicações crônicas. Os estudos focaram apenas em pacientes já diagnosticados, dificultando a avaliação do impacto do teste antes de um diagnóstico padrão. Assim, há necessidade de mais pesquisas para entender melhor o papel dos testes genéticos no manejo do MODY.</p>
--	---

### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

O diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) é uma forma de diabetes monogênica que se caracteriza por um conjunto de características clínicas específicas (5,6).

Uma das principais características do MODY é o início precoce da doença, que geralmente se manifesta em jovens adultos, frequentemente antes dos 25 anos. Em algumas situações, o diagnóstico pode ocorrer ainda na infância ou adolescência (5). Adicionalmente, o MODY apresenta um padrão de herança autossômica dominante, o que significa que uma única cópia do gene mutado é suficiente para causar a condição. Essa hereditariedade é evidenciada por uma forte história familiar, com pelo menos duas gerações afetadas. A condição possui alta penetrância genética, com aproximadamente 95% dos indivíduos afetados desenvolvendo diabetes ou alterações glicêmicas até os 55 anos (5).

Do ponto de vista fisiopatológico, o diabetes tipo MODY resulta de mutações genéticas específicas que comprometem a função das células beta pancreáticas. Diferentemente do diabetes

tipo 1, não há destruição autoimune das células beta. Além disso, ao contrário do diabetes tipo 2, a resistência à insulina não é uma característica predominante. Essas distinções são fundamentais para a compreensão e o manejo adequado do diabetes tipo MODY (6).

### **3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos**

Os sintomas clínicos do diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) geralmente são leves ou podem estar ausentes no início da doença. Os pacientes frequentemente apresentam poliúria, que se refere à produção excessiva de urina, polidipsia, caracterizada por sede excessiva, e fadiga. Em alguns casos, a perda de peso também pode ser observada. A hiperglicemia é uma característica comum, variando de leve a moderada, dependendo do subtipo de MODY (5,7).

O controle glicêmico no diabetes tipo MODY tende a ser mais fácil de manter em comparação ao diabetes tipo 1. Muitos pacientes conseguem gerir os níveis de glicose no sangue por meio de intervenções dietéticas durante vários anos após o diagnóstico (6,7).

As complicações associadas ao diabetes tipo MODY incluem complicações microvasculares, como retinopatia e nefropatia diabéticas, que são semelhantes às observadas em outros tipos de diabetes. No entanto, as complicações macrovasculares, como doenças cardiovasculares, ocorrem com menor frequência em comparação ao diabetes tipo 2 (7).

Existem diversos subtipos de MODY, cada um com características clínicas específicas. O MODY 2 (GCK-MODY) é caracterizado por hiperglicemia leve e estável desde o nascimento, sem complicações significativas. O MODY 3 (HNF1A-MODY) é o subtipo mais comum e pode levar a uma progressão mais rápida da doença, com eventual necessidade de insulina. Os subtipos MODY 1, 4, 5 e 6 apresentam características clínicas e genéticas distintas, incluindo diferentes graus de hiperglicemia e respostas ao tratamento (7).

Em termos de prevalência, estima-se que aproximadamente 5% das pessoas diagnosticadas com diabetes mellitus tipo 2 e 10% das classificadas como tipo 1 (anteriormente conhecido como diabetes juvenil) possuam, na verdade, mutações associadas ao MODY (7). O tipo MODY-1 representa entre 2% e 10% do total de casos de MODY, sendo consideravelmente menos frequente que o diabetes tipo 2. O MODY-2 corresponde entre 20% e 63% dos casos de MODY, enquanto o MODY-3 representa entre 21% e 72%. Outros subtipos são menos comuns e afetam um número reduzido de famílias. No Brasil, os subtipos mais comuns de DM monogênico são o MODY-GCK (MODY 2) e MODY-HNF1A (MODY 3).(5)



**Tabela 1.** Genes associados a MODY, frequência e características fenotípicas associadas (5).

<b>Tipo</b>	<b>Gene envolvido</b>	<b>Frequência entre os casos de MODY</b>	<b>Características fenotípicas associadas</b>
MODY 1	<i>HNF4A</i>	2-10%	Macrossomia ao nascimento Hipoglicemia neonatal transitória Hiperglicemia progressiva Idade de início: adolescência/adulto jovem HDL baixo Sensibilidade a sulfonilureias
MODY 2	<i>GCK</i>	20-63%	Hiperglicemia leve, assintomática e estável Idade de início: ao nascimento/infância Pequeno incremento no teste de tolerância oral à glicose de duas horas Complicações microvasculares raras Tipicamente não necessita de tratamento

MODY 3	<i>HNF1A</i>	21-72%	Hiperglicemia progressiva Idade de início: adolescência/adulto jovem Baixo limiar renal de reabsorção de glicose Grande incremento no teste de tolerância oral à glicose de duas horas HDL alto Sensibilidade a sulfonilureias
MODY 4	<i>PDX1</i>	<1%	Diabetes e agenesia parcial do pâncreas
MODY 5	<i>HNF1B</i>	1-6%	Hiperglicemia progressiva Disfunção renal/cistos renais Hiperuricemia/hipomagnesemia Malformações urogenitais Disfunção pancreática exócrina subclínica Transaminases elevadas
MODY 6	<i>NEUROD1</i>	<1%	Poucos casos descritos
MODY 7	<i>KLF11</i>	Raro	Poucos casos descritos
MODY 8	<i>CEL</i>	Raro	Poucos casos descritos Associado a atrofia pancreática e dislipidemia Disfunção pancreática exócrina
MODY 9	<i>PAX4</i>	Raro	Poucos casos descritos
MODY 10	<i>INS</i>	Raro	Poucos casos descritos
MODY 11	<i>BLK</i>	Raro	Poucos casos descritos
MODY 12	<i>ABCC8</i>	Raro	Sensibilidade a sulfonilureias
MODY 13	<i>KCNJ11</i>	Raro	Sensibilidade a sulfonilureias
MODY 14	<i>APPL1</i>	Raro	Poucos casos descritos

Adaptado de: Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders, 2016;21-30.

Portanto, o diabetes tipo MODY é uma condição relativamente rara em comparação ao diabetes tipo 1 ou 2, apresentando um impacto menor na saúde pública devido à sua menor prevalência. A ausência de um diagnóstico correto pode afetar a qualidade de vida do paciente,

especialmente quando ocorre o uso inadequado de insulina devido à confusão com o diagnóstico de diabetes tipo 1.

### 3.2. Tratamento recomendado

O diabetes tipo MODY possui características únicas que exigem uma abordagem diagnóstica e terapêutica específica. A confirmação do diagnóstico muitas vezes requer a realização de testes genéticos, que são importantes para a identificação do subtipo específico de MODY. Essa identificação permite a implementação de um tratamento mais direcionado, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida do paciente. Além disso, um diagnóstico preciso pode prevenir a utilização inadequada de terapias, como a insulina, que pode ser desnecessária em muitos casos de MODY (7).

#### Diagnóstico

A maioria dos critérios clínicos para definir o MODY utilizou pontos de corte absolutos (como não ser obeso ou ter idade no diagnóstico inferior a 25 anos), em vez de calcular uma probabilidade com base em características contínuas e quantitativas, como IMC ou idade no diagnóstico. Esses critérios baseados em limites absolutos apresentaram baixa sensibilidade, identificando apenas cerca de metade dos pacientes com MODY (17-19).

Atualmente a identificação de pacientes tipo MODY se dá através de suspeição clínica associada à estimativa de probabilidade, conforme ponto de corte (*cut-off*) na calculadora de MODY, somadas à combinação de dados clínico-laboratoriais.

Conforme a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>6</sup>, testes genéticos são úteis para classificação adequada de DM, já que a identificação de diabetes monogênico pode resultar em mudanças no tratamento proposto. Assim, de acordo com essa diretriz, é recomendado suspeitar de diabetes monogênico em pacientes com hiperglicemia de início antes dos 25 anos de idade, com diabetes surgindo na família antes dos 25 anos em duas ou três gerações. Os autoanticorpos devem ser negativos e o peptídeo C > 0,6 ng/mL, após 5 anos do diagnóstico de DM.

Caso o paciente venha se tratando com insulina, ele deve realizar o teste do peptídeo C (utilizado para avaliar a capacidade secretória do pâncreas) e de anticorpos anti-ilhotas (para detectar anticorpos que atuam contra as células beta das ilhotas de *Langerhans*), ambos disponíveis

no rol da ANS. Dependendo do resultado desses exames, pode ser excluída a necessidade do paciente testar geneticamente para MODY. Pacientes com DM1 apresentam perda da capacidade de secreção de insulina, e pacientes com DM2 e diabetes tipo MODY apresentam maior capacidade secretória. Um exame positivo para autoanticorpos praticamente exclui o diagnóstico de MODY em pacientes com menos de 30 anos.

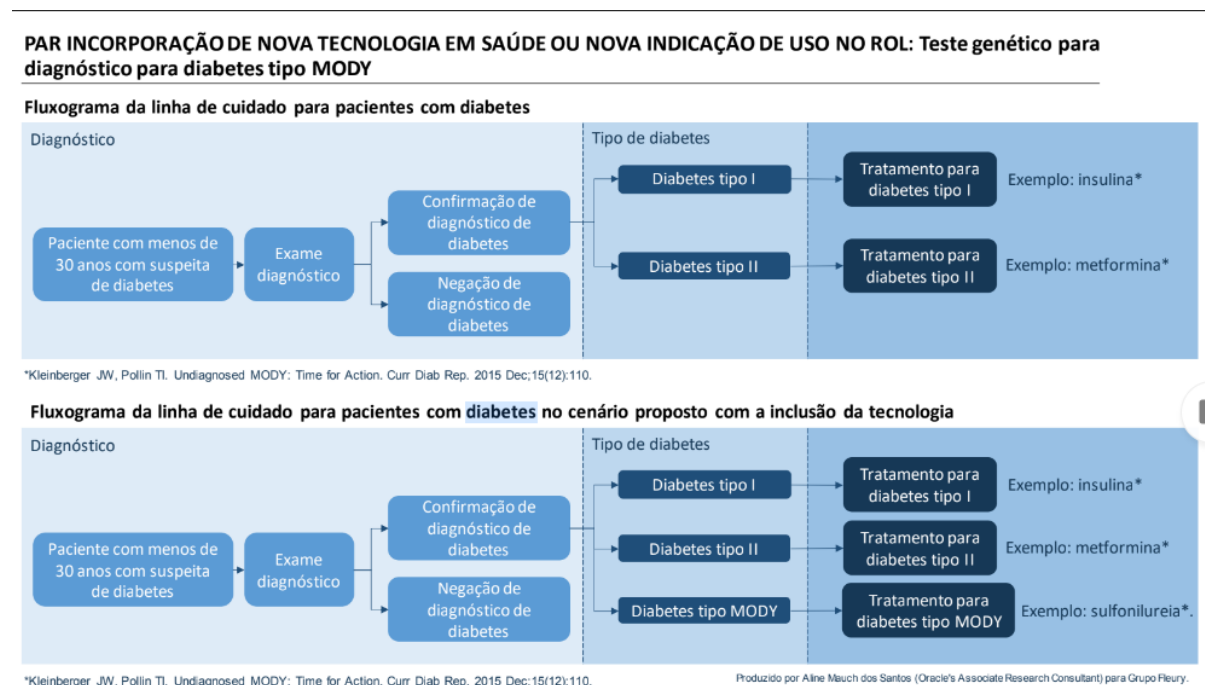
Em 2012, Shields e colaboradores desenvolveram um modelo de predição da probabilidade de diabetes tipo MODY, conhecido como *MODY Probability Calculator*, é uma ferramenta desenvolvida para ajudar na identificação de indivíduos que podem ter diabetes tipo MODY. Este modelo utiliza um conjunto de atributos clínicos discriminativos, como idade de início, histórico familiar, índice de massa corporal (IMC), tratamento em curso e níveis de hemoglobina A1c, para calcular a probabilidade de um paciente ser portador de uma variante patogênica associada ao MODY (16). O ponto de corte observado para a probabilidade discriminatória entre diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e MODY, com sensibilidade igual ou superior a 80% e especificidade igual ou superior a 90%, foi estabelecido em 50% (5).

Esse modelo de predição foi validado apenas em indivíduos caucasianos de origem europeia. Em 2019, estudo preliminar foi realizado por Tarantino et al., 2020 sugeriram que, na população brasileira, pontos de corte iguais ou superiores a 60% seriam mais apropriados para indicar a realização do teste genético para MODY (5). Os autores consideram, entretanto, que mais pesquisas são necessárias para determinar o ponto de corte ideal em populações não caucasianas, garantindo assim uma abordagem diagnóstica mais precisa e eficaz para o diabetes tipo MODY em diferentes grupos étnicos (5).

A diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda que pacientes com valor preditivo positivo > 60% pela calculadora de risco de MODY sejam submetidos a testes genéticos, sendo recomendado na diretriz o uso de painel genético. A calculadora está disponível no site abaixo e em plataformas mobile iOS e Android como o aplicativo Diabetes Diagnostics. <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>.

Fluxograma apresentado pelo PROPONENTE para o manejo dos pacientes com suspeita de diabetes tipo MODY:

**Figura 1.** Fluxograma proposto pelo PROPONENTE.



O fluxograma apresentado ilustra a linha de cuidado para pacientes com diabetes, focando especialmente no diagnóstico e tratamento do diabetes tipo MODY, além dos tipos I e II. O processo

inicia-se com a avaliação de pacientes com menos de 30 anos que apresentam suspeita de diabetes, para os quais é realizado um exame diagnóstico.

Com base nos resultados desse exame, o primeiro passo é a confirmação ou negação do diagnóstico de diabetes. Caso o diagnóstico seja confirmado, o próximo passo envolve a determinação do tipo de diabetes. Para o diabetes tipo I, o tratamento indicado é a insulina, enquanto para o diabetes tipo II, a metformina é o medicamento de escolha.

O tratamento do diabetes tipo MODY é dependente do subtipo específico diagnosticado, uma vez que cada um apresenta características e necessidades terapêuticas distintas. No caso do MODY-1, MODY-3 e MODY-4, os pacientes geralmente requerem a utilização de insulina ou sulfonilureias para o controle glicêmico adequado. Esses medicamentos ajudam a regular os níveis de glicose no sangue, permitindo uma gestão eficaz da condição (5). Por outro lado, o MODY-2, que é causado por mutações no gene GCK, frequentemente pode ser gerenciado apenas com intervenções dietéticas, uma vez que a hiperglicemia tende a ser leve e estável ao longo do tempo. Isso permite que muitos pacientes mantenham um bom controle glicêmico sem a necessidade de medicação (5).

Em relação ao MODY-5, que está associado a mutações no gene HNF1B, os pacientes podem necessitar de tratamento específico para hipoglicemia neonatal, uma condição que pode ocorrer devido à disfunção endócrina. Portanto, é fundamental que o manejo do diabetes tipo MODY seja individualizado, levando em consideração não apenas o subtipo, mas também as características clínicas e as necessidades específicas de cada paciente. Um diagnóstico preciso e um plano de tratamento adaptado são essenciais para otimizar o controle glicêmico e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados (5,7).

## 4. TECNOLOGIA

### 4.1. Descrição

O teste diagnóstico para diabetes do tipo MODY é realizado por meio de análise genética de amostras de sangue ou *swab* de mucosa oral. As recomendações para realização do teste são permanecer por 30 minutos antes da coleta sem consumir bebidas, comidas, não fumar, não mascar chicletes, não escovar os dentes ou inserir qualquer objeto na boca. Atualmente o exame é realizado somente com solicitação médica.

Os principais tipos de técnicas utilizadas nos testes genéticos:

a) Sequenciamento de Próxima Geração (NGS)

O NGS é utilizado para identificar mutações em genes associados ao MODY, como GCK, HNF1A, e HNF4A, e é considerado uma ferramenta para detectar novos genes mutados relacionados ao MODY.

b) Sequenciamento de Exoma

O sequenciamento de exoma é utilizado para fornecer um diagnóstico molecular do MODY em pacientes que tiveram resultados negativos em sequenciamentos convencionais de genes candidatos. Este método pode identificar variantes raras e patogênicas em genes relacionados ao metabolismo da glicose.

c) Análise de Ligação e Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Restrição (RFLP)

Métodos tradicionais como análise de ligação e RFLP também são usados para investigar mutações genéticas associadas ao MODY, embora sejam menos comuns com o advento de tecnologias mais avançadas.

d) Sequenciamento de DNA (SANGER)

O sequenciamento de DNA é uma técnica fundamental para a investigação precisa de mutações nos genes associados ao MODY, sendo essencial para a confirmação do diagnóstico e definição do subtipo de MODY.

A técnica de sequenciamento de DNA (SANGER) é passível de cobertura na Saúde Suplementar (Anexo II da RN 465/2021, item 110, 1, letra "b").

O sequenciamento de nova geração (NGS) oferece uma maior sensibilidade e capacidade de detecção de mutações raras (WFS1, KCNJ11, INS e HNF1B) e variações no número de cópias (deleção do exon 1 do gene GCK) em comparação com o sequenciamento de Sanger. Além disso, o NGS permite a análise simultânea de múltiplos genes em um único teste, aumentando a abrangência do diagnóstico, enquanto o sequenciamento de Sanger é limitado a um gene por vez (20-22).

As técnicas de sequenciamento de DNA (SANGER) e sequenciamento de nova geração (NGS) não são intercambiáveis, visto que o NGS apresenta uma maior abrangência. Entretanto, o SANGER tem a capacidade de detectar os principais genes envolvidos do diabetes monogênico, tais como MODY 1 (HNF4A), MODY 2 (GCK), MODY 3 (HNF1A), MODY 4 (PDX1) e MODY 5 (HNF1B). No Brasil as formas genéticas mais prevalentes são a MODY 1 e 2, cobertas pela técnica de SANGER.

## 4.2. Ficha técnica

**Quadro 3.** Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	Teste genético
2	<b>Princípio ativo</b>	Sequenciamento de DNA para identificação de variantes patogênicas nos genes associados ao Diabetes Tipo MODY (MODY 1 a 13).
3	<b>Nome comercial</b>	Não aplicável (varia conforme o laboratório)
4	<b>Fabricante</b>	Não aplicável
5	<b>Detentor do registro</b>	Não aplicável
6	<b>Apresentação</b>	Não aplicável
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Não aplicável
8	<b>Indicação proposta pelo proponente</b>	Teste diagnóstico para identificação de Diabetes tipo MODY
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	Não aplicável
10	<b>Patente</b>	Não aplicável

#### Comentários gerais sobre a ficha técnica

O PROPONENTE não apresentou a ficha técnica completa da tecnologia em questão, e não trouxe clareza em relação à técnica pleiteada para a incorporação, segundo o formulário de procedimento apresentado.

Vários itens não eram aplicáveis, uma vez que a base para a realização do teste genético para o diabetes tipo MODY é idêntica à de outros testes genéticos somáticos disponíveis no mercado.

A análise dos PARECERISTAS é relacionada ao teste genético em específico independente da técnica a ser utilizada.

## 5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas <sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC) <sup>2</sup>.

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( ) Revisão sistemática.

(x) Parecer técnico-científico (PTC).

#### Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese

O PROPONENTE elaborou um parecer técnico-científico incluindo em suas análises estudos de revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados controlados, ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais que avaliaram o diagnóstico genético de pacientes com diabetes tipo MODY, e como esse diagnóstico correto influenciou no manejo clínico do paciente.



## 5.1. Pergunta estruturada

### PERGUNTA ESTRUTURADA DO PROPONENTE:

Existe diferença no cuidado do indivíduo precocemente diagnosticado com diabetes tipo MODY por meio de teste genético?

### PERGUNTA ESTRUTURADA DO PARECERISTA:

Em pacientes com suspeita de diabetes tipo MODY com diagnóstico anterior aos 30 anos de idade, o diagnóstico por teste genético é mais eficaz para implementação do melhor tratamento farmacológico e redução de efeitos adversos e de complicações crônicas, quando comparado ao diagnóstico clínico (probabilidade igual ou superior a 60% de MODY em calculadora validada)?

**Quadro 4.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Componente	Proponente	Parecerista
<b>População</b>	Indivíduos com Diabetes tipo MODY	Pacientes com diabetes mellitus com diagnóstico até os 30 anos com probabilidade clínica de 60% ou mais de diabetes tipo MODY, conforme modelo de predição de probabilidade de MODY ( <i>MODY Probability Calculator</i> ).
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Teste diagnóstico para identificação de Diabetes tipo MODY	Teste diagnóstico genético para identificação de diabetes tipo MODY, independente da técnica.
<b>Comparador</b>	Não se aplica	Diagnóstico clínico a partir de suspeição clínica e probabilidade de diabetes do tipo MODY igual ou maior que 60% na <i>Mody diabetes calculator</i> , que considera os seguintes parâmetros: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperglicemia de início precoce (&lt;25 anos);</li> <li>• História familiar de 2 a 3 gerações com DM antes dos 25 anos;</li> <li>• Anticorpos anti pancreáticos negativos;</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Peptídeo C detectável (&gt;0,6 ng/dL) após cinco anos do diagnóstico de DM.</li> </ul>
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<u>Primários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Controle glicêmico (hemoglobina glicada e time in range – TIR);</li> <li>● Diferença no manejo de paciente;</li> </ul> <u>Secundários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Complicações crônicas (eventos cardiovasculares, neuropatia, nefropatia, retinopatia).</li> </ul>	<u>Primários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Substituição de insulina por sulfonilureia ou adição de sulfonilureia ao esquema terapêutico;</li> <li>● Controle glicêmico;</li> <li>● Efeitos adversos do tratamento;</li> <li>● Complicações crônicas do diabetes.</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Revisão sistemática, Ensaios clínicos randomizados controlados, ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais.	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluam ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III, Estudos primários: ECRs de fase III.  Na ausência dos delineamentos citados acima, poderão ser incluídos estudos observacionais de boa qualidade e com seguimento mínimo de um ano.

**Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO**

População. A definição da população-alvo proposta pelo PROPONENTE carece de detalhamento. O MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) é uma forma monogênica de diabetes que frequentemente é subdiagnosticada ou erroneamente classificada como diabetes tipo 1.

Intervenção. Adequadamente descrita.

Comparador. O PROPONENTE não incluiu grupo comparador em sua PICO. Porém, os PARECERISTAS incluíram o comparador como sendo a prática clínica habitual para o diagnóstico de MODY, que geralmente envolve uma combinação de critérios clínicos, história familiar e testes bioquímicos. Atualmente, esses parâmetros são avaliados com o auxílio de uma ferramenta de predição de probabilidade (*MODY Probability Calculator*) (Anexo 3) que representa uma ferramenta fácil de usar, desenvolvida pela Universidade de Exeter. Este modelo de predição, validado em estudos anteriores

(Shields et al. 2012), fornece uma estimativa quantitativa da probabilidade de um indivíduo ter MODY. Estes critérios foram escolhidos após consulta com especialistas na área. A calculadora pode ser acessada em: <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>

Desfechos. O demandante incluiu como desfechos o controle glicêmico (hemoglobina glicada e *time in range* – TIR), diferença no manejo de paciente e complicações crônicas (eventos cardiovasculares, neuropatia, nefropatia, retinopatia). Considerando “diferença no manejo do paciente” uma expressão muito vaga, os desfechos selecionados pelos PARECERISTAS foram a substituição de insulina por sulfonilureia ou a adição de sulfonilureia ao esquema terapêutico, o controle glicêmico, os efeitos adversos do tratamento e as complicações crônicas do diabetes.

## 5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

**Quadro 5.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Critérios	Proponente	Parecerista
<b>Inclusão (PICOS)</b>	Foram considerados para inclusão nesta RSL indivíduos diagnosticados com diabetes tipo MODY por meio de teste genético, revisões sistemáticas com e sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados controlados e não controlados, estudos observacionais.	Foram incluídas as publicações que satisfizeram a pergunta PICOS pormenorizada.
<b>Exclusão (PICOS)</b>	Estudos que não demonstram os desfechos de interesse; estudos em outras línguas não citadas nos critérios de inclusão, estudos em animais, gestantes, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, resumos de congressos e/ou conferências; estudos com indisponibilidade de leitura do artigo completo.	Idem
<b>Outros critérios</b>	Publicações completas em inglês, francês, italiano, português e espanhol.	Foram excluídos artigos em outros idiomas além do inglês, português e espanhol.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Nenhum comentário adicional.

### 5.3. Busca por evidências

**Quadro 6.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	<b>Proponente</b> (((((((((Maturity Onset Diabetes Mellitus[Title/Abstract]) OR (MODY[Title/Abstract])) OR (Maturity-Onset Diabetes[Title/Abstract])) OR (Diabetes, Maturity- Onset[Title/Abstract])) OR (Diabetes Mellitus, Adult- Onset[Title/Abstract])) OR (Adult-Onset Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Diabetes Mellitus, Adult Onset[Title/Abstract])) OR (Diabetes Mellitus, Maturity Onset[Title/Abstract])) OR (Diabetes Mellitus, Maturity- Onset[Title/Abstract])) AND (((((((HNF1α) OR (HNF4α)) OR (glucokinase)) OR (genetic test)) OR (genetic testing)) OR (genetic testing)) OR ("Genetic Testing"[Mesh])) AND (((((((("Diagnosis"[Mesh]) OR (diagnostic)) OR (diagnosis)) OR (diagnosed)) OR (screening)) OR (screened)) OR (testing)) OR (diagnostic testing)) OR (determination))) AND (diabetes[Title/Abstract]) Filters applied: Title and Abstract	871 [30/08/2022]
	<b>Parecerista</b> "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "mody"[All Fields] OR "Maturity-Onset Diabetes of the Young"[All Fields] OR "Monogenic Diabetes"[All Fields] OR "maturity onset diabetes"[All Fields] OR "diabetes maturity onset"[All Fields] OR "maturity onset diabetes"[All Fields]  <b>AND</b> ("Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "Genetic Test"[All Fields] OR "DNA Test"[All Fields] OR "Molecular Diagnostic Techniques"[MeSH Terms] OR "Gene Sequencing"[All Fields] OR "Mutation Analysis"[All Fields]	828 [02/08/2024]

<b>LILACS/BVS</b>	<b>Proponente</b>	[30/08/2022]  LILACS: 37 BVS: 182
	(MODY OR Maturity Onset Diabetes Mellitus OR Maturity-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Maturity Onset OR Diabetes Mellitus, Maturity-Onset OR Maturity-Onset Diabetes OR Diabetes, Maturity-Onset OR Maturity Onset Diabetes) AND (HNF1α OR HNF4α OR glucokinase OR genetic test OR genetic testing OR genetic testing)  Filters applied: title, abstract, subject	
	<b>Parecerista</b>	28 [09/08/2024] WPRIM (Pacífico Ocidental) (20)  LILACS (5) IBECS (2) CUMED (1) VETINDEX (1)
	(mh:"Diabetes Mellitus Tipo 2" OR tw:"MODY" OR tw:"Diabetes de Início na Maturidade" OR tw:"Diabetes de Início en la Madurez" OR tw:"Maturity-Onset Diabetes of the Young" OR tw:"Diabetes Monogênica" OR tw:"Diabetes Monogénica" OR tw:"Monogenic Diabetes" OR tw:"Diabetes de Maturidade" OR tw:"Diabetes de Madurez" OR tw:"Maturity-Onset Diabetes")  AND (mh:"Testes Genéticos" OR mh:"Pruebas Genéticas" OR mh:"Genetic Testing" OR tw:"Teste Genético" OR tw:"Prueba Genética" OR tw:"Genetic Test" OR tw:"Teste de DNA" OR tw:"Prueba de ADN" OR tw:"DNA Test" OR mh:"Técnicas de Diagnóstico Molecular" OR mh:"Técnicas de Diagnóstico Molecular" OR mh:"Molecular Diagnostic Techniques" OR tw:"Sequenciamento Genético" OR tw:"Secuenciación Genética" OR tw:"Gene Sequencing" OR tw:"Análise de Mutação" OR tw:"Análisis de Mutación" OR tw:"Mutation Analysis")	
<b>SCIELO</b>	<b>Proponente</b>	344 [30/08/2022]
	MODY OR maturity onset diabetes	
<b>SCOPUS</b>	<b>Parecerista</b>	1.668 [05/08/2024]
	TITLE-ABS-KEY ( "maturity-onset diabetes of the young" OR "MODY" OR "monogenic diabetes" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "genetic testing" OR "DNA sequencing" OR "genetic sequence" OR "molecular diagnosis" OR "mutation analysis" OR "HNF1A" OR "HNF1alpha" OR "HNF4A" OR "HNF4alpha" OR "glucokinase" OR "GCK" )	
<b>EMBASE</b>	<b>Parecerista</b>	1.369 [09/08/2024]

	('maturity onset' AND ('diabetes'/exp OR diabetes) AND of AND the AND young OR 'mody' OR 'mody':ab,ti,kw OR 'monogenic diabetes':ab,ti,kw) AND ('genetic screening' OR 'dna sequencing' OR 'genetic sequence' OR 'molecular diagnosis' OR 'mutation analysis' OR 'hnf1a':ab,kw,ti OR hnf1alpha:ab,kw,ti OR 'hnf4a':ab,kw,ti OR 'hnf4alpha':ti,kw,ab OR 'glucokinase' OR 'gck':ti,kw,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
<b>COCHRANE</b>	<b>Parecerista</b>	
	#1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees #2 ("maturity onset diabetes of the young" or MODY or "monogenic diabetes") #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Sequence Analysis, DNA] explode all trees #6 ("genetic testing" or "DNA sequencing" or "gene sequencing" or "molecular diagnosis" or "mutation analysis" or HNF1A or HNF1alpha or HNF4A or HNF4alpha or glucokinase or GCK) #7 #4 or #5 or #6 #8 #3 and #7	108 [02/08/2024] Ensaios clínicos (108) Revisões sistemáticas (0)

**Quadro 7.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Fonte	Proponente	Parecerista
<b>1</b>	Não mencionado	Lista de referências de estudo relevantes
<b>2</b>	Não mencionado	ClinicalTrials.gov
<b>3</b>	Não mencionado	Contato com especialista

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
A estratégia de busca proposta pelo PROPONENTE foi considerada parcialmente adequada. Em algumas bases de dados, o operador <i>booleano</i> "AND" não foi utilizado corretamente para associar a população e a intervenção. Esta falha pode ter resultado em uma busca excessivamente ampla e imprecisa, comprometendo a especificidade e a sensibilidade da revisão. Desta forma, os PARECERISTAS reformularam a estratégia de busca nas bases de dados originais, assegurando o uso

apropriado do operador "AND" para combinar adequadamente os termos relativos à população (pacientes com suspeita de MODY) e à intervenção (teste genético diagnóstico).

O PROPONENTE realizou buscas nas seguintes bases de dados: a) MEDLINE, b) LILACS, c) BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e d) SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). Os PARECERISTAS incluíram na sua busca as bases de dados: Medline, Lilacs via BVS, Scopus, Embase e Cochrane. Os PARECERISTAS realizaram a busca na BVS visto que já inclui a LILACS e outras bases de dados. Apesar da Scopus incluir todo o conteúdo do Embase, o inverso não é verdadeiro. Scopus é uma base de dados bibliográfica e de citações multidisciplinar, abrangendo várias áreas do conhecimento, incluindo ciências, tecnologia, medicina, ciências sociais, artes e humanidades. E a Embase é uma base de dados biomédica e farmacológica, focada especificamente em literatura biomédica e farmacêutica. Não foi realizada a busca na Scielo, pois a BVS inclui a SciELO em sua coleção de bases de dados; a Scopus indexa uma parte significativa do conteúdo da SciELO; e a combinação de Embase, Scopus e BVS oferece uma cobertura ampla e diversificada, incluindo publicações internacionais e regionais.

O PROPONENTE não relatou a realização de buscas adicionais além das bases de dados primárias. Os PARECERISTAS realizaram busca no Clinical Trials e na lista de referências de estudos relevantes, bem como realizaram contato com o especialista na área para solucionar dúvidas eventuais relacionadas à doença e ao seu diagnóstico.

## 5.4. Seleção de estudos e extração de dados

**Quadro 8.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

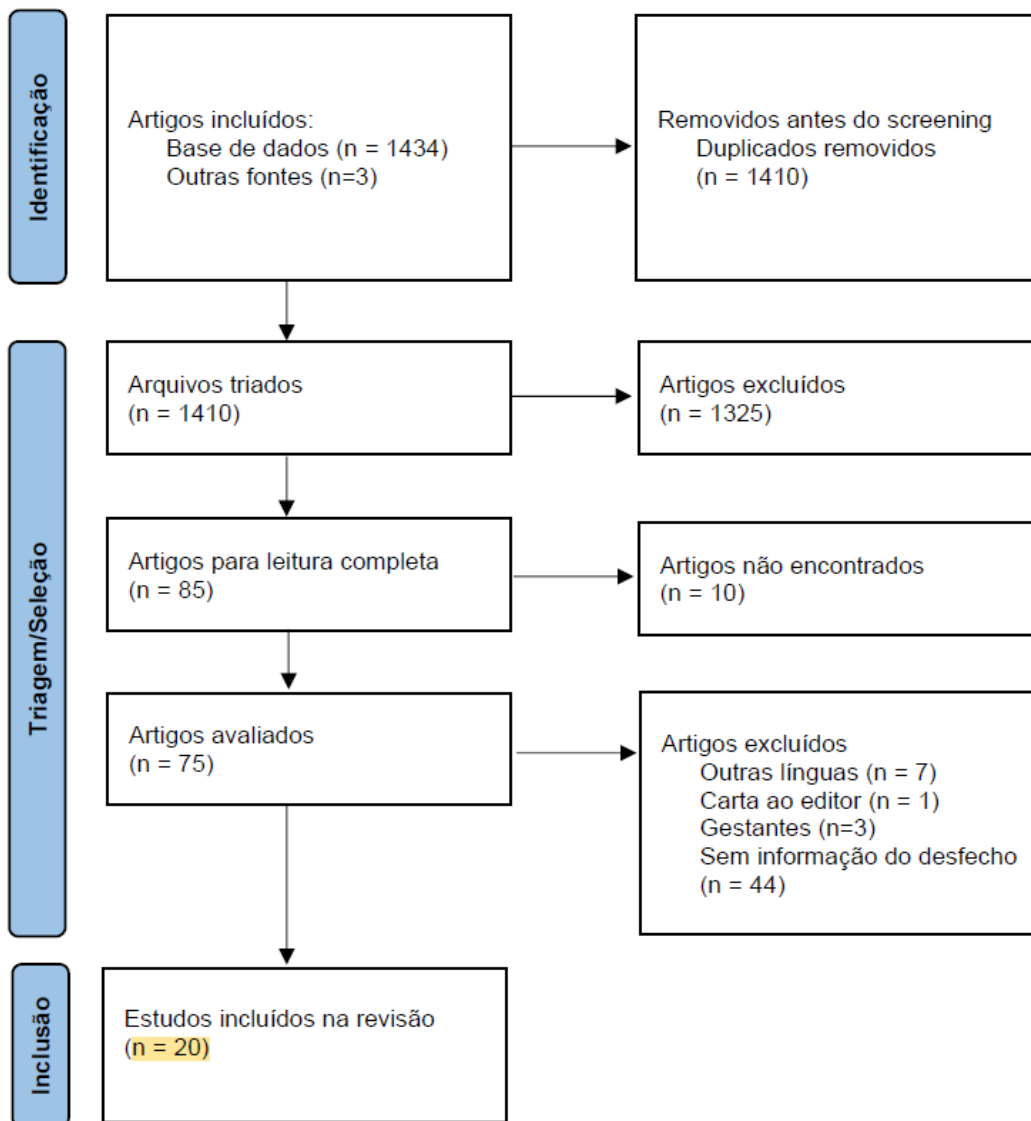
Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	Rayyan	Adequado	Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores de modo independente	Adequado	Um revisor
Resolução divergências	Consenso	Adequado	Resolvidas em reunião com grupo avaliador
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Não mencionado	Inadequado	Microsoft Excel
Revisores envolvidos	Não informado	Inadequado	Um revisor

<b>Resolução divergências</b>	Não informado	Inadequado	Resolvidas em reunião com grupo avaliador
-----------------------------------	---------------	------------	--

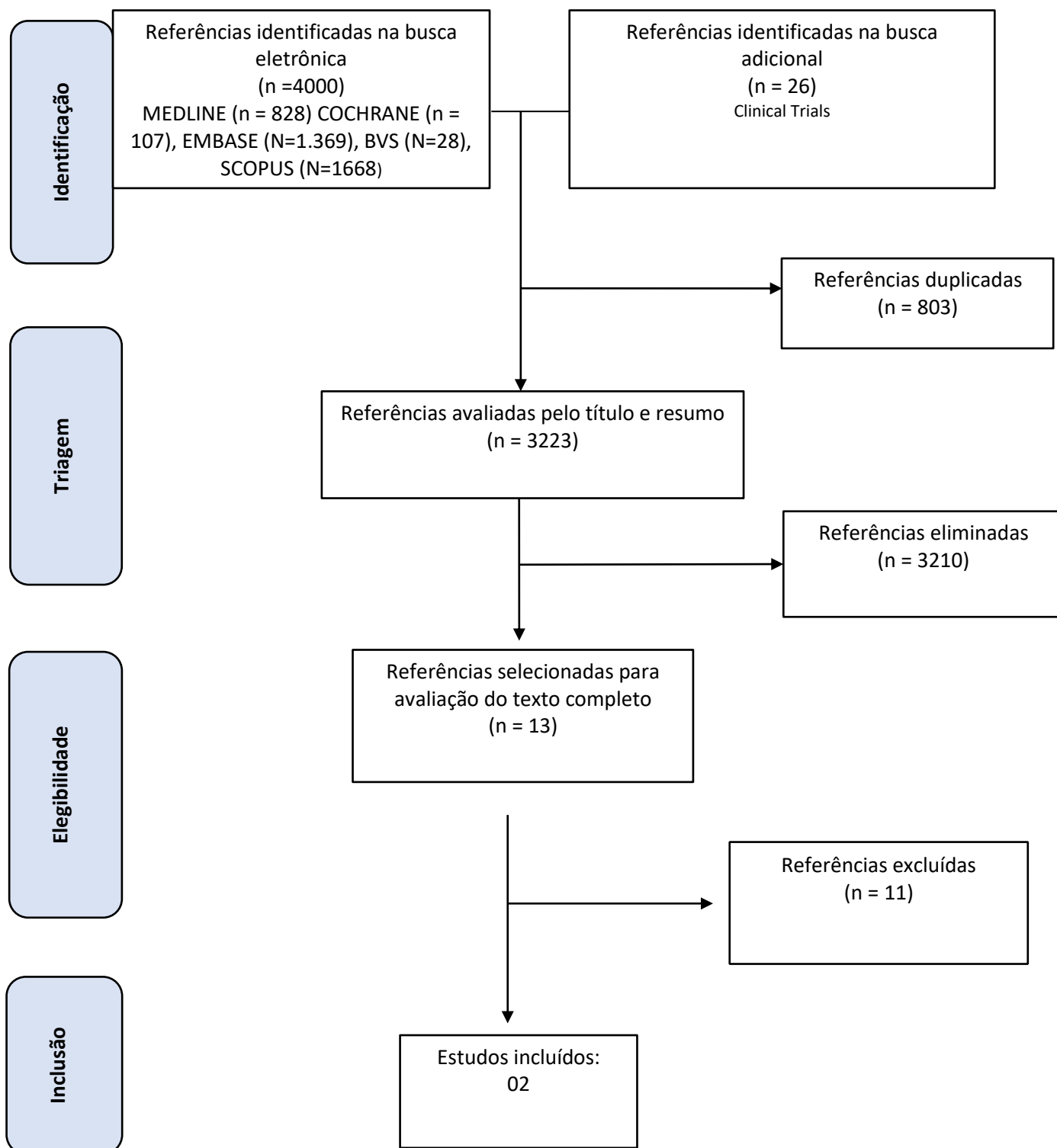
<b>Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados</b>
<p>Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa), o processo de seleção dos estudos precisa ser realizado de forma transparente e facilitado pelo uso de ferramentas gratuitas (exemplo: plataforma Rayyan) e comerciais (exemplos: Covidence, EPPI-Reviewer etc.). Além disso, é recomendado por este documento que as discordâncias sejam resolvidas por consenso ou por um terceiro avaliador (essa sugestão se estende tanto para a fase de triagem de títulos e resumos como para a fase de leitura completa). A fase de seleção dos estudos apresentados pelo PROPONENTE foi considerada adequada, porém o processo de extração de dados foi considerado inadequado, visto que o PROPONENTE não mencionou a plataforma da organização de dados e nem os revisores envolvidos ou como foram resolvidas as divergências.</p>



**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.



**Figura 3.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.



### Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

O PROPONENTE incluiu um total de 20 estudos, dos quais 13 foram relatos de casos, uma revisão sistemática, um ensaio clínico e cinco estudos de coorte. Os PARECERISTAS selecionaram dois estudos observacionais prospectivos que atendiam aos critérios estabelecidos para os desfechos avaliados. De acordo com a hierarquia de evidências, os relatos de caso não foram considerados para inclusão devido às suas limitações metodológicas.

**Quadro 9.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão
Awa, 2011	Sem dados desfecho de interesse
Beck-Nielsen, 1988	Sem dados desfecho de interesse
Bellanna©-Chantelot, 2004	Sem dados desfecho de interesse
Bianda, 1997	Sem texto completo
Borowiec, 2012	Sem dados desfecho de interesse
Bosma, 2015	Sem dados desfecho de interesse
Bowden, 2018	Sem dados desfecho de interesse
Brunerová, 2006	Outra língua
Bulman, 1997	Sem dados desfecho de interesse
Caetano, 2012	Sem dados desfecho de interesse
Carlsson, 2020	Sem dados desfecho de interesse
Cuesta-Muñoz, 2010	Sem dados desfecho de interesse
Datz, 2011	Outra língua
Deiss, 2011	Outra língua
del Bosque-Plata, 1997	Sem texto completo
Ellard, 2000	População não incluída (gestantes)
Fässl, 1983	Outra língua

Firdous, 2022	Sem texto completo
Flack, 2017	Carta ao Editor
Frayling, 2003	Sem dados desfecho de interesse
Fu, 2019	Sem dados desfecho de interesse
Garrahy, 2019	População não incluída (gestantes)
Gregory, 2019	Sem dados desfecho de interesse
Guenat, 2000	Sem dados desfecho de interesse
Haliloglu, 2016	Sem dados desfecho de interesse
Hani, 1998	Sem dados desfecho de interesse
Heidenreich, 2014	Sem texto completo
Hohendorff, 2017	Sem dados desfecho de interesse
Isomaa, 1998	Sem dados desfecho de interesse
Karges, 2007	Sem dados desfecho de interesse
Kavvoura, 2012	Sem dados desfecho de interesse
Li, 2014	Outra língua
Lopez, 2016	Sem dados desfecho de interesse
Ma, 2020	Outra língua
Maltoni, 2012	Sem dados desfecho de interesse
Martin, 2008	Sem dados desfecho de interesse
Massa, 2001	Sem dados desfecho de interesse
McCarthy, 1994	Sem texto completo
Ng, 2022	Sem texto completo
Njã, 1998	Sem texto completo
Nobre, 2002	Sem dados desfecho de interesse
Odem, 2009	Sem dados desfecho de interesse

Page, 1995	Sem dados desfecho de interesse
Pandian, 2020	Sem dados desfecho de interesse
Pearson, 2001	Sem dados desfecho de interesse
PinÃ©s, 2010	Sem dados desfecho de interesse
Rudland, 2019	População não incluída (gestantes)
Shepherd, 2004	Sem dados desfecho de interesse
SkaÅ, 2016	Outra língua
Skupien, 2008	Sem dados desfecho de interesse
Surmely, 1988	Sem dados desfecho de interesse
Szopa, 2015	Sem dados desfecho de interesse
Sztromwasser, 2020	Sem dados desfecho de interesse
Thanabalasingham, 2011	Sem dados desfecho de interesse
Timsit, 2005	Sem texto completo
Timsit, 2001	Sem texto completo
Tinto, 2008	Sem dados desfecho de interesse
Tracz, 2014	Sem dados desfecho de interesse
Tsakiris, 2004	Sem texto completo
Vaxillaire, 1999	Sem dados desfecho de interesse
Velho, 1996	Sem dados desfecho de interesse
WÄ™drychowicz, 2017	Sem dados desfecho de interesse
Weedon, 2005	Sem dados desfecho de interesse
Zhao, 2022	Sem dados desfecho de interesse
Zhou, 2020	Sem dados desfecho de interesse
<b>PARECERISTA</b>	
<b>Estudo</b>	<b>Razão para exclusão</b>

NCT02487888	Nenhum resultado publicado
Grant et al., 2013	População: pacientes com sobrepeso com risco fenotípico aumentado para diabetes tipo 2
Butnariu et al., 2024	Desfechos avaliados não correspondem a PICO.
Bosma et al., 2015	Desfechos avaliados não correspondem a PICO.
Anlk et al., 2015	Desfechos avaliados não correspondem a PICO.
Thuesen et al., 2023	População: pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
Wang et al., 2018	Desfechos avaliados não correspondem a PICO
Shepherd et al., 2013	Resumo de congresso
Klee et al., 2016	Resumo de congresso
Shepherd et al., 2017	Resumo de congresso
Boyd et all., 2017	Resumo de congresso

#### Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

Os motivos para a exclusão dos estudos pelo PROPONENTE estavam relacionados a desfechos que não correspondiam ao estabelecido na PICO, à presença de textos incompletos e à inclusão de populações não pertinentes à PICO. Os PARECERISTAS, por sua vez, excluíram referências na forma de resumos de congressos, desfechos não relacionados à PICO, ensaios clínicos sem resultados publicados e populações que não se alinhavam aos critérios da PICO.

**Quadro 10.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

PROponente	
Estudo	PICO
Até o presente momento, nenhum ensaio clínico está em andamento sobre diabetes tipo MODY e o tratamento dos pacientes que apresentam diagnóstico precoce da patologia.	
Parecerista	
Estudo	PICO

Usefulness of Continuous Glucose Monitoring in MODY Diagnosis (UCMODY) NCT05918484	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
Identifying Maturity-onset Diabetes of the Young in Emirati Patients NCT05586594	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
Screening for Genetic Forms of Diabetes in Convention of Care for Children and Adolescents With Diabetes (GENEPEDIAB) (GENEPEDIAB) NCT04021199	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
Genetic Causes of Gestational Diabetes in the Emirati Population NCT03589092	Excluído. População: Diabetes gestacional Nenhum resultado publicado
Predisposition Genes in Monogenic Diabetes (DIAMONO) (DIAMONO) NCT02634229	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
A Study of the Impact of Genetic Testing on Clinical Decision Making and Patient Care (REVOLUTION) NCT02487888	Excluído. Nenhum resultado publicado
GENETIC SUSCEPTIBILITY FACTOR AS A PREDICTOR OF TYPE 2 DIABETES REMISSION AND WEIGHT LOSS AFTER BARIATRIC SURGERY (OBEGEN) NCT02405949	Excluído. População: Diabetes tipo 2 Nenhum resultado publicado
Effect of Type 2 Diabetes Genetic Risk Information on Health Behaviors and Outcomes (TDE) NCT00849563	Excluído. População: Diabetes tipo 2 Nenhum resultado publicado

Comparative Metabolomics in Diabetes Patients From Sri Lanka and Switzerland NCT05787457	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans (SUGAR-MGH) NCT01762046	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
Genetic Testing for Type 2 Diabetes NCT01060540	Excluído. População: Diabetes tipo 2
Predictive Genetic Risk Assessment Trial (PGT) NCT00782366	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
Study of Clinical Response to Acute Metformin By Leveraging Evaluations During a Mixed Meal Tolerance Test for Exploring Glycemia and GeneticS (SCRAMBLED EGGS) NCT02087826	Excluído. Intervenção: metformina. Nenhum resultado publicado
GENETIC VARIABILITY TO GLP1 TREATMENT (GLP1 treatment) NCT06298799	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
Genetic Risk and Health Coaching for Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease NCT01884545	Excluído. População: Diabetes tipo 2
GLUCOSE-MGH: Genetic Links Understood Through Challenge With Oral Semaglutide Exposure at MGH (GLUCOSE-MGH) NCT06003153	Excluído. Intervenção: semaglutida . Nenhum resultado publicado



Phenotyping Genetic Risk for Type 2 Diabetes NCT04024631	Excluído. População: Diabetes tipo 2 Nenhum resultado publicado
Common Genetic Variation and Type 2 Diabetes NCT00707616	Excluído. População: Diabetes tipo 2 Nenhum resultado publicado
Defining the Molecular and Physiological Mechanisms of Pancreatic Islet Cell Dysfunction Which Lead to Type 2 Diabetes (DIVA-Exeter) NCT02505308	Excluído. População: Diabetes tipo 2 Nenhum resultado publicado
Search for Biological Markers of Orosensory Perception of Fatty Acids in Healthy Subjects and Possible Modifications in Patients With Type 2 Diabetes and in Obese Non-diabetic Patients. NCT02028975	Excluído. População: Diabetes tipo 2 Nenhum resultado publicado
Pharmacogenomics of Thiazolidinediones (PPAR) NCT01135394	Excluído. Intervenção: Pioglitazona Nenhum resultado publicado
The Influence of Genetic Variations in ELAPOR1 or ELAPOR2 on Insulin Secretion and Glucose Regulation in Humans NCT05575206	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
Assessing Inherited Markers of Metabolic Syndrome in the Young (AIMMY) NCT00966407	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
Effect of Mutations in T2DM Susceptibility Genes on the Expression of Susceptibility Genes in Patients With T2DM and Controls	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado

NCT06277466	
for Adipose Tissue Diabetes VARIants (fATDIVA) (fATDIVA) NCT02505321	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado
Safety and Efficacy of AT-001 in Patients With Diabetic Cardiomyopathy NCT04083339	Excluído. O desfecho analisado não atende aos critérios estabelecidos na PICO. Nenhum resultado publicado

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
O PROPONENTE não apresentou pesquisa sobre estudos em andamento. Os PARECERISTAS realizaram uma busca na plataforma <i>ClinicalTrials</i> em 28 de agosto de 2024, utilizando os termos "MODY" AND " <i>genetic test</i> ", o que resultou em 26 estudos. Nenhum dos estudos em andamento atendeu aos critérios estabelecidos na PICO, seja em relação à população, à intervenção ou aos desfechos analisados.

## 5.5. Resultados

### 5.5.1 Características dos estudos incluídos

**Quadro 11.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Autor (referência)	Ano	Tipo de estudo	Gene estudado	Número de pacientes incluídos
Bishay et al.(24)	2016	Relato de Caso	MODY 2	1
Campos Franco et al.(25)	2022	Coorte	MODY 2 e 3	228
Carmody et al.(26)	2015	Relato de Caso	MODY 2	2
Egan et al.(27)	2015	Relato de Caso	MODY 3	1
Ge et al. (28)	2022	Revisão	HNF1B	65
Globa et al.(29)	2017	Relato de Caso	MODY 1, 2, 3 e HNF1B	15
Habeb et al. (30)	2011	Relato de Caso	MODY 3	1
Jesic et al. (31)	2008	Relato de Caso	MODY 3	1
Li et al. (32)	2018	Coorte	MODY 2	11
Maltoni et al. (33)	2012	Relato de Caso	MODY 2 e 3	2
Pearson et al. (34)	2000	Relato de Caso	MODY 3	3
Pearson et al. (35)	2003	RCT	MODY 3	36
Rangel-Conorodo et al. (36)	2019	Relato de Caso	MODY 3	1
Reilly et al. (37)	2019	Coorte	ABCC8	10
Shepherd et al. (38)	2018	Coorte	MODY 1, 2 e 3	61
Shepherd et al. (39)	2009	Coorte	MODY 3	43
Tang et al. (40)	2021	Relato de Caso	ABCC8	6
Terakawa et al. (41)	2020	Relato de Caso	MODY 5	1
Zhang et al. (42)	2022	Relato de Caso	MODY 12	1
Schnyder et al. (16)	2005	Relato de Caso	MODY 2	1

**Quadro 12.** Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
Shepherd, 2018 (8)	Reino Unido	Estudo observacional prospectivo	Pacientes com suspeita de defeito diagnóstico genético confirmado com GCK -, HNF1A - ou HNF4A -MODY (n=61)	Teste genético para MODY	Antes do diagnóstico com teste genético MODY	Mudança de tratamento após um diagnóstico genético em 2 anos	Pesquisa independente encomendada pelo Health Innovation Challenge Fund (número de concessão HICF-1009-041), uma parceria de financiamento paralelo entre o Wellcome Trust e o Department of Health
Shepherd, 2009 (9)	Reino Unido	Estudo observacional prospectivo	Pacientes com suspeita diabetes HNF1A e confirmado por teste genético (n=43)	Teste genético para MODY	Antes do diagnóstico com teste genético MODY	Mudança no tratamento de insulina para sulfonilureia; Impacto da mudança no controle glicêmico	Bolsa DH do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde e pelo Centro de Pesquisa Clínica Península NIHR

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young; GCK: gene GCK codifica a enzima glucocinase; HNF1A: gene que codifica uma proteína que é um fator de transcrição

### Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

O PROPONENTE incluiu uma variedade de estudos, a maioria deles com fragilidades, dado que consistem em relatos de casos. No total, foram considerados 12 relatos de casos, cinco estudos de coorte, um ensaio clínico e uma revisão.

Entre as coortes incluídas pelo PROPONENTE, uma era retrospectiva (Campos Franco, 2022) (10). O estudo de Li (2018) (11) tinha como objetivo avaliar as características clínicas e genéticas do diabetes de início de maturidade de glucoquinase do jovem (GCK-MODY) na China. No entanto, este estudo apresentava uma coorte reduzida, composta por apenas 9 pacientes, e relatava um caso de diagnóstico incorreto de diabetes mellitus neonatal. Após a confirmação do diagnóstico genético, houve uma alteração na terapia medicamentosa, com a interrupção do uso de glibenclamida oral. O estudo realizado por Reilly (2019) (12) visava a examinar as características fenotípicas de indivíduos diagnosticados com diabetes de início na maturidade (MODY) ABCC8 e avaliar sua resposta à terapia com sulfonilureia. Esses pacientes já haviam sido diagnosticados com MODY 12 em um estudo anterior intitulado "Mater MODY", e os resultados foram apresentados após o teste genético, que levou à mudança na terapia medicamentosa de 10 pacientes.

Dessa forma, os PARECERISTAS não incluíram esses estudos por não atenderem aos critérios estabelecidos na PICO, devido à população (pacientes já diagnosticados), ao delineamento (estudo retrospectivo) e aos desfechos (caracterização clínica e genética).

O PROPONENTE também incluiu um ensaio clínico randomizado (Pearson et al., 2003) (13) cujo objetivo foi verificar se a resposta glicêmica à sulfonilureia gliclazida e à biguanida metformina diferia entre diabetes tipo MODY HNF-1 $\alpha$  e diabetes tipo 2, além de investigar os mecanismos subjacentes a essas diferenças na sensibilidade à sulfonilureia. O foco do estudo não era a mudança da conduta relacionada à inserção do teste genético, mas sim a avaliação das diferenças nas respostas à terapia medicamentosa entre os pacientes. O ensaio randomizado envolveu um cruzamento entre gliclazida e metformina em 36 pacientes, com diabetes causado por mutações HNF-1 $\alpha$  ou diabetes tipo 2. Também não houve comparação com o diabetes tipo 1, que costuma trazer mais dificuldades diagnósticas em relação ao tipo MODY. Assim, os PARECERISTAS também não incluíram este estudo por não atender aos critérios estabelecidos na PICO.

Na análise, os PARECERISTAS incluíram duas coortes prospectivas (Shepherd, 2009 (9) e Shepherd, 2018 (8)) que investigaram as mudanças no tratamento farmacológico em pacientes com suspeita de diabetes tipo MODY, que tiveram a confirmação diagnóstica através de teste genético. No entanto, esses estudos não apresentaram comparadores diretos, já que as coortes não foram analisadas em paralelo com o diagnóstico clínico.

Não foram encontrados estudos de comparação direta que apresentassem resultados sobre os desfechos clínicos associados à mudança de conduta terapêutica em pacientes com estratégia de diagnóstico clínico e estratégia de diagnóstico por teste genético.

## 5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

**Quadro 13.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

<b>Autor (referência)</b>	<b>MODY 2</b>	<b>MODY 3</b>	<b>MODY 1</b>	<b>DEMAIS MODY</b>
Bishay et al.(24)	Foi retirada MF			
Campos Franco et al.(25)	Aumentou de 53,9 para 94,8% proporção com dieta	Aumentou proporção de pacientes com SF de 30 para 80%		
Carmody et al.(26)	Retirada da insulina			
Egan et al.(27)		Retirada da insulina e troca para SF		
Ge et al. (28)				Mudança de tratamento: insulina, somente dieta, hipoglicemiante oral
Globa et al.(29)	Retirada da insulina	Troca para SF, um paciente somente dieta,	Troca para SF	
Habeb et al. (30)		Começou somente com dieta e depois passou a usar SF		
Jesic et al. (31)		Descoberta precoce, usou direto SF		
Li et al. (32)	SF mudou para somente dieta			
Maltoni et al. (33)				
Pearson et al. (34)		SF; SF mudou para nada e voltou com uso de MF combinada com SF; tentativa de 3 SF e depois conseguiu controle com SF e dieta		
Pearson et al. (35)		Uso de MF e SF		
Rangel-Conorado et al. (36)		Retirou insulina e trocou para SF		
Reilly et al. (37)				Retirou insulina para SF, alguns mantiveram uso de insulina e hipoglicemiante oral e SF,

				retirou MF para SF
Shepherd et al. (38)	Retirou insulina e MF, somente dieta	Retirou MF, insulina e MF e passou para SF e dieta (alguns com combinações de tratamento)	Retirou insulina passou para SF	
Shepherd et al. (39)		79% pacientes retiraram insulina e mudaram para SF e um para MF		
Tang et al. (40)				Retirou insulina para SF
Terakawa et al. (41)				Retirou insulina para SF
Zhang et al. (42)				Retirou insulina para SF
Schnyder et al. (16)	Retirou insulina e passou para dieta			

Legenda: MF = metformina, SF = sulfoniluréia

**Quadro 14.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Estudo (Autor, ano)	Mudança de tratamento
Shepherd, 2018 (8)	<p><u>Antes do diagnóstico</u></p> <p>58 pacientes utilizavam medicamentos</p> <p><u>Depois do diagnóstico</u></p> <p>44 indivíduos (75,9%) mudaram o tratamento</p> <p>14 indivíduos (24,1%) não mudaram o tratamento</p>
Shepherd, 2009 (9)	<p><u>Antes do diagnóstico</u></p> <p>43 pacientes utilizavam medicamentos</p> <p><u>Depois do diagnóstico</u></p> <p><i>Mudança tratamento</i></p> <p>34 indivíduos (79%) interromperam o uso de insulina e passaram a utilizar sulfonilureia</p> <p>1 paciente iniciou o tratamento com metformina (2%)</p> <p>8 (19%) permaneceram com insulina.</p>

	Dos 34 pacientes que realizaram a troca para a sulfoniluréia, 10 (29%) voltaram a utilizar insulina.
--	--

### Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou um quadro abrangente com os principais desfechos dos estudos incluídos, focando nos principais tipos de diabetes monogênico (MODY 1, 2 e 3), com uma descrição detalhada em formato narrativo nas páginas 25 a 28 do seu relatório (20241000198\_PTC\_Revisão Sistemática).

Na descrição dos resultados, o PROPONENTE organizou as informações por tipo de diabetes monogênico. Para o MODY 1 (HNF4A), os resultados foram oriundos de um relato de caso (Globa, 2017) e de um estudo de coorte (Shepherd, 2018). No caso do MODY 2 (GCK), os resultados foram obtidos a partir de quatro relatos de caso e três coortes (Campos Franco, 2012; Li, 2018; Shepherd, 2018). Para o MODY 3 (HNF1A), os dados foram extraídos de três relatos de caso, uma coorte (Shepherd, 2009) e um ensaio clínico randomizado (ECR) (Pearson, 2003). Os resultados referentes ao MODY 5 (HNF1B) foram provenientes de uma revisão e um relato de caso. Para o MODY 12 (ABCC8), os resultados foram baseados em dois relatos de caso e uma coorte (Reilly, 2009).

Os PARECERISTAS incluíram duas coortes e os resultados são apresentados abaixo. Nenhum dos estudos especificou a técnica utilizada.

Os desfechos relacionados ao controle glicêmico, aos efeitos adversos do tratamento e às complicações crônicas do diabetes não foram avaliados em estudos de comparação direta. Os estudos descrevem o controle glicêmico durante o acompanhamento pós-teste genético, sem realizar uma análise prévia na mesma população ou em um grupo comparativo paralelo com o diagnóstico clínico sem o teste. Não é possível excluir vieses de confusão devido ao resultado de teste genético, cujo conhecimento pode ter influenciado a conduta. A ocorrência de complicações crônicas associadas ao diabetes não foi avaliada.

#### Coorte Shepherd et al., 2018 (8):

Os critérios de inclusão foram: (1) confirmação do teste genético para HNF1A, HNF4A ou GCK-MODY; (2) não estarem em tratamento recomendado no momento do diagnóstico genético; e (3) terem sido diagnosticados com diabetes antes dos 30 anos e com menos de 50 anos no momento do teste genético. O tratamento foi considerado "não recomendado" se os pacientes com HNF1A ou HNF4A-MODY estivessem sob tratamento com medicamentos diferentes de sulfonilureias e se os pacientes com GCK-MODY estivessem em qualquer terapia para diabetes. No total, 61 indivíduos preencheram os critérios de elegibilidade, dos quais 58 foram contactáveis e concordaram em participar (39 com HNF1A-MODY, 10 com HNF4A-MODY e 9 com GCK-MODY).

Dos 58 pacientes confirmados com MODY através do teste genético, 50 utilizavam insulina (43 com HNF1A/HNF4A e 7 com GCK), enquanto 8 pacientes faziam uso de metformina (6 com HNF1A/HNF4A e 2 com GCK). Quatorze indivíduos (24,1%) não mudaram de tratamento e não foram acompanhados. Os motivos para a continuidade do tratamento anterior incluíram gravidez (n = 3), escolha individual (n = 5) e decisão do clínico (n = 5), incluindo indivíduos com retinopatia, nefropatia ou diagnóstico concomitante de diabetes tipo 1.

Dos 44 pacientes que mudaram de tratamento, sete pacientes com GCK utilizavam insulina e um utilizava metformina, ambos suspendendo o tratamento após a confirmação do teste genético. Cinco pacientes com HNF1A/HNF4A utilizavam metformina antes do diagnóstico; após este, um paciente interrompeu o uso de metformina e passou a seguir uma dieta, outro mudou para sulfonilureia, e três alteraram para uma combinação de sulfonilureia e metformina. Dois pacientes com HNF1A/HNF4A que utilizavam insulina e metformina antes do diagnóstico substituíram a insulina por sulfonilureia. Vinte e nove pacientes com HNF1A/HNF4A estavam em uso de insulina antes do teste genético; após o diagnóstico, dois interromperam o uso da insulina e passaram a seguir uma dieta, 17 mudaram para sulfonilureia, um passou a utilizar sulfonilureia e metformina, três optaram por uma combinação de sulfonilureia e insulina, e três mantiveram insulina com outro agente redutor de glicose.

**Coorte Shepherd et al., 2009 (9):**

Os registros das características clínicas de 43 pacientes foram examinados em relação a: (i) tratamento atual; (ii) peso, altura e índice de massa corporal (IMC) atuais; (iii) tentativa de transferência de insulina para sulfonilureias, incluindo as datas das mudanças de tratamento; e (iv) níveis de HbA1c no momento do teste genético e os mais recentes. Todos os 43 pacientes apresentavam um histórico familiar dominante de diabetes, abrangendo de duas a cinco gerações.

Após o diagnóstico genético molecular de diabetes HNF1A, 34 dos 43 pacientes (79%) interromperam o uso de insulina e tentaram a transferência para sulfonilureias. A maioria foi transferida para gliclazida ( $n = 26$ ), com outros sendo tratados com glimepirida ( $n = 5$ ), glipizida ( $n = 2$ ) e glibenclamida ( $n = 1$ ). Além disso, um paciente foi transferido para metformina. A transferência de insulina não foi realizada em oito pacientes, apesar do diagnóstico genético molecular. Em dois casos, os pacientes optaram por não tentar a transferência, e um paciente que planejava engravidar decidiu permanecer em tratamento com insulina durante esse período.

A maioria dos pacientes em sulfonilureias (24 dos 34, ou 71%) permaneceu sem insulina por uma mediana de 39 meses (IQR 24–63 meses; intervalo de 17 a 90 meses) após a transferência. A mediana da duração do diabetes desde o diagnóstico nestes pacientes foi de 7 anos (IQR 3–16 anos). A dose mediana de sulfonilureia foi de 1,3 mg/kg/dia de gliclazida (IQR 0,5–2,4 mg/kg/dia). Entretanto 10 dos 34 pacientes voltaram a utilizar insulina.

Dos 10 pacientes (29%) que reiniciaram o uso de insulina, observou-se uma tendência para uma maior duração do diabetes desde o diagnóstico em comparação com aqueles que permaneceram em sulfonilureias, com uma mediana de 18 anos (IQR 6,5–35,5 anos) versus 7 anos (IQR 3–16 anos;  $P = 0,066$ ). No entanto, o IMC (26,0 vs. 24,0 kg/m<sup>2</sup>) e a idade do diagnóstico (17 vs. 16 anos;  $P = 0,3$ ) foram semelhantes. A HbA1c inferior a 7,5% foi alcançada em um terço (2 dos 6) dos pacientes que retornaram à insulina isoladamente e em 75% (3 dos 4) daqueles que receberam uma combinação de insulina e sulfonilureia. Nos pacientes que retornaram à insulina, a HbA1c foi de 8,4% (IQR 7,0–9,0) antes da transferência para sulfonilureias, semelhante ao seu valor mais recente com insulina, que foi de 8,5% (IQR 7,3–9,6%;  $P = 0,83$ ). O tempo médio após a transferência antes de reiniciar a insulina foi de 4 meses, mas varia consideravelmente, de 1 dia a 8 anos. A dose máxima de sulfonilureia alcançada antes de reiniciar a insulina foi de 3,7 mg/kg/dia de gliclazida.



### 5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

**Quadro 15.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<b>Ferramenta</b>	RoB-2 e check list Joanna Briggs Institute (JBI)	Parcialmente adequado	ROBINS-I
<b>Revisores envolvidos</b>	não informado	Inadequado	Um revisor
<b>Resolução divergências</b>	não informado	Inadequado	Um revisor

#### Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O PROPONENTE utilizou a ferramenta RoB-2 para avaliar o risco de viés do ensaio clínico randomizado (ECR) incluído, enquanto um *check-list* JBI foi aplicado aos demais estudos. Essa abordagem foi considerada parcialmente adequada pelos PARECERISTAS. A Diretriz para a elaboração de Protocolos de Tratamento Clínico (PTC) do Ministério da Saúde recomenda, com base na validade e confiabilidade das escalas, a utilização das seguintes ferramentas: AMSTAR-2 para revisões sistemáticas; a avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB 2.0) para ensaios clínicos randomizados; QUADAS-2 para estudos de acurácia diagnóstica; Newcastle-Ottawa para estudos observacionais comparativos (incluindo coortes e estudos caso-controle); e ROBINS-I para estudos comparativos não randomizados que visam avaliar os efeitos de uma intervenção, abrangendo coortes, estudos caso-controle, ensaios clínicos não randomizados ou quasi-randomizados. Portanto, as ferramentas mais adequadas para avaliar os estudos de coorte incluídos seriam a Newcastle-Ottawa Scale (NOS) ou a ROBINS-I. Os PARECERISTAS optaram por utilizar a ROBINS-I para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

**Quadro 16.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

ID único	ID do estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
1	Pearson 2003							
								Baixo risco Algumas preocupações Alto risco
								<u>D1</u> Processo de randomização <u>D2</u> Desvios das intervenções pretendidas <u>D3</u> Dados de resultados faltantes <u>D4</u> Aferição do resultado <u>D5</u> Seleção dos desfechos relatados

*Figura 7 – avaliação de risco de viés do estudo Pearson (2003).*

**Utilização da ferramenta Joana Briggs pelo PROPONENTE para a avaliação dos estudos**

	Pearson, 2003			
	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL
1. A randomização foi usada para atribuição de participantes a grupos de tratamento?		X		
2. A alocação para grupos de tratamento foi cega?		X		
3. Os grupos de tratamento eram semelhantes no início do estudo?	X			
4. Os participantes ficaram cegos quanto à atribuição do tratamento?	X			
5. Aqueles que administraram o tratamento estavam cegos quanto à atribuição do tratamento?	X			
6. Os avaliadores dos resultados ficaram cegos quanto à atribuição do tratamento?	X			
7. Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto na intervenção de interesse?	X			
8. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?	X			
9. Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?	X			
10. Os resultados foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento?	X			
11. Os resultados foram medidos de forma confiável?	X			
12. Foi utilizada análise estatística apropriada?	X			
13. O desenho do ensaio foi apropriado e quaisquer desvios do desenho padrão do ECR (randomização individual, grupos paralelos) foram considerados na condução e análise do ensaio?	X			
Avaliação geral	Incluir			

	Cempos, 2022				Li, 2018				Reilly, 2019				Shepherd, 2018				Shepherd, 2009			
	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL
1. Os dois grupos eram semelhantes e foram recrutados na mesma população?				X				X				X				X				X
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir as pessoas a grupos expostos e não expostos?				X				X				X				X				X
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	X				X				X				X				X			
4. Foram identificados fatores de confusão?				X				X				X				X				X
5. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?				X				X				X				X				X
6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)?	X				X				X				X				X			
Avaliação geral	Incluir				Incluir				Incluir				Incluir				Incluir			

	Bishay, 2019				Cernody, 2015				Egan, 2015				Globe, 2017				Habeeb, 2011			
	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL
1. As características demográficas do paciente foram claramente descritas?	X					X				X				X				X		
2. A história do paciente foi claramente descrita e apresentada como uma linha do tempo?	X				X				X				X				X			
3. A condição clínica atual do paciente na apresentação foi claramente descrita?	X				X				X				X				X			
4. Os testes diagnósticos ou métodos de avaliação e os resultados foram claramente descritos?	X				X				X				X				X			
5. A(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) de tratamento foram claramente descritos?	X				X				X				X				X			
6. O quadro clínico pós-intervenção foi claramente descrito?	X						X		X				X				X			
7. Os eventos adversos (danos) ou imprevistos foram identificados e descritos?		X						X	X					X				X		
8. O relato de caso fornece lições aprendidas?	X				X				X				X				X			
Avaliação geral	Incluir				Incluir				Incluir				Incluir				Incluir			

	Jesic, 2008				Maltoni, 2012				Pearson, 2000				Rangel-conrado, 2019				Tang, 2021			
	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL
1. As características demográficas do paciente foram claramente descritas?	X					X				X			X				X			
2. A história do paciente foi claramente descrita e apresentada como uma linha do tempo?	X				X				X				X				X			
3. A condição clínica atual do paciente na apresentação foi claramente descrita?	X				X				X				X				X			
4. Os testes diagnósticos ou métodos de avaliação e os resultados foram claramente descritos?	X				X				X				X				X			
5. A(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) de tratamento foram claramente descritos?	X				X				X				X				X			
6. O quadro clínico pós-intervenção foi claramente descrito?	X				X				X				X				X			
7. Os eventos adversos (danos) ou imprevistos foram identificados e descritos?	X					X			X				X				X			
8. O relato de caso fornece lições aprendidas?	X				X				X				X				X			
Avaliação geral	Incluir				Incluir				Incluir				Incluir				Incluir			

	Terakawa, 202				Zhang, 2022				Schnyder, 2005			
	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL	SIM	NÃO	POUCO CLARO	NÃO APLICÁVEL
1.As características demográficas do paciente foram claramente descritas?	X				X				X			
2. A história do paciente foi claramente descrita e apresentada como uma linha do tempo?	X				X				X			
3. A condição clínica atual do paciente na apresentação foi claramente descrita?	X				X				X			
4.Os testes diagnósticos ou métodos de avaliação e os resultados foram claramente descritos?	X				X				X			
5. A(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) de tratamento foram claramente descritos?	X				X				X			
6. O quadro clínico pós-intervenção foi claramente descrito?	X				X				X			
7. Os eventos adversos (danos) ou imprevistos foram identificados e descritos?	X				X				X			
8.O relato de caso fornece lições aprendidas?	X				X				X			
Avaliação geral	Incluir				Incluir				Incluir			

**Quadro 17.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA - ROBINS-I.

Estudo	Shepherd, 2018	Shepherd, 2009
Viés devido a confusão	<p>Risco moderado</p> <p><i>Justificativa: O estudo envolve indivíduos com diferentes subtipos de MODY, e fatores como duração do diabetes, HbA1c e IMC podem influenciar o sucesso do tratamento. Portanto, há potencial para confusão.</i></p>	<p>Risco moderado</p> <p><i>Justificativa: Considerando a falta de controle sobre variáveis pós-intervenção e a variação temporal dos fatores. O estudo envolve intervenções que podem ser influenciadas por fatores prognósticos, como a duração da diabetes e características demográficas dos pacientes.</i></p>
Viés na seleção de participantes	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: Os participantes foram selecionados com base em critérios pré-definidos antes do início da intervenção, como a confirmação genética de MODY e o tratamento atual.</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: A seleção não foi influenciada por características observadas após a intervenção e o início do acompanhamento coincidiu com o início da intervenção.</i></p>
Viés na classificação de intervenções	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: Os grupos foram claramente definidos, as informações foram registradas no início da intervenção e a classificação não provavelmente não foi afetada pelo conhecimento do resultado.</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: grupos foram claramente definidos, as informações foram registradas no início da intervenção e a classificação provavelmente não foi afetada pelo conhecimento do resultado.</i></p>
Viés devido a desvios de intervenções planejadas	<p>Alto risco</p> <p><i>Justificativa: O estudo indicou que alguns participantes não seguiram estritamente as mudanças recomendadas, como ajustes nas medicações.</i></p>	<p>Alto risco</p> <p><i>Justificativa: O estudo indicou que alguns participantes não seguiram estritamente as mudanças recomendadas, como ajustes nas medicações.</i></p>

Viés devido a dados faltantes	Baixo risco <i>Justificativa: Os dados estavam disponíveis para quase todos os pacientes</i>	Baixo risco <i>Justificativa: Os dados estavam disponíveis para quase todos os pacientes</i>
Viés na mensuração de desfechos	Risco moderado <i>Justificativa: Existe a possibilidade de que o conhecimento sobre a intervenção recebida tenha influenciado a percepção dos resultados pelos participantes e avaliadores.</i>	Risco moderado <i>Justificativa: Existe a possibilidade de que o conhecimento sobre a intervenção recebida tenha influenciado a percepção dos resultados pelos participantes e avaliadores.</i>
Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo utilizou as mesmas medidas e análises para os subtipos de pacientes MODY e antes e depois do teste genético</i>	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo utilizou as mesmas medidas e análises para os subtipos de pacientes MODY e antes e depois do teste genético</i>
Risco de viés Global	Alto risco	Alto risco

#### Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O PROPONENTE optou por empregar a ferramenta JBI para a avaliação das coortes, em detrimento do instrumento ROBINS-I, o que suscita questionamentos relevantes acerca da adequação dessa escolha metodológica. Embora a ferramenta JBI seja útil na análise de estudos observacionais, ela apresenta limitações que podem comprometer a profundidade e o rigor da avaliação.

O ROBINS-I proporciona uma abordagem mais robusta para a análise de fatores de confusão e estratégias de controle, fundamentais para a interpretação adequada dos resultados em estudos observacionais. Assim, a decisão de utilizar a ferramenta JBI pode levar a conclusões menos confiáveis e a uma compreensão inadequada das intervenções analisadas.

Adicionalmente, a ferramenta JBI é composta por 11 perguntas, mas o quadro demonstrativo da avaliação apresentado pelo PROPONENTE varia entre 6 e 8 perguntas em diferentes momentos, o que evidencia uma falta de transparência na aplicação do questionário.

Na análise dos PARECERISTAS, ambos os estudos, embora apresentem uma estrutura adequada em vários aspectos, possuem limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A ausência de aleatorização, o risco de viés decorrente de dados faltantes e a falta de cegamento constituem fatores críticos que podem comprometer tanto a validade interna quanto a validade externa dos achados.

#### 5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

**Quadro 18.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Comparação de tratamentos para pacientes com HNF-1alfa com o uso de diferentes medicamentos (gliclazida e metformina)					
População: Pacientes com diabetes tipo MODY					
Intervenção: Teste diagnóstico para identificação de Diabetes tipo MODY					
Comparação: Não se aplica					
Desfecho: controle glicêmico					
Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos		Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Grupo HNF-1alfa Média (IC 95%)	Grupo Diabetes tipo 2 Média (IC 95%)		
Eficácia Gliclazida					
Glicemia de jejum	32	7,2 (6,1 – 8,3)	9,0 (7,4 – 10,6)	⊕⊕⊕○ MODERADA	O uso de terapia adequada para pacientes com HNF1-alfa resulta em melhora da glicemia de jejum
Eficácia Metformina					
Glicemia de jejum	32	11,2 (9,3 – 13,1)	9,2 (7,9 – 10,5)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	O uso de terapia adequada para pacientes com HNF1-alfa resulta em melhora da glicemia de jejum
Eficácia Gliclazida					
Redução da glicemia de jejum do valor de início	32	4,7 (3,3 – 6,2)	1,2 (0 – 2,4)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	O uso de terapia adequada para pacientes com HNF1-alfa resulta em melhora da glicemia de jejum
Eficácia Metformina					
Redução da glicemia de jejum do valor de início	32	0,9 (-0,5 – 2,3)	1,3 (0,1 – 2,5)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	O uso de terapia adequada para pacientes com HNF1-alfa resulta em melhora da glicemia de jejum
Abreviações: IC, intervalo de confiança					
Classificação da certeza na evidência de acordo com <i>GRADE Working Group</i>					
Alta: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao da estimativa pontual apresentada					
Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa pontual do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da estimativa apresentada, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente					
Baixa: nossa confiança na estimativa pontual do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa apresentada					
Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa pontual de efeito apresentada e o resultado é considerado incerto: o verdadeiro valor provavelmente é substancialmente diferente da estimativa apresentada					

Justificativa para rebaixamento da evidência:


<sup>a</sup> Risco de viés

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA.

**Pergunta:** Diagnóstico com teste genético comparado a diagnóstico padrão para pacientes com suspeita de diabetes tipo MODY

**Contexto:** implementação do melhor tratamento farmacológico e redução de efeitos adversos e de complicações crônicas, quando comparado ao diagnóstico clínico

**Bibliografia:**

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Mudança no tratamento farmacoterapêutico									
2	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Os estudos de Shepherd (2018 e 2009) analisaram a mudança de tratamento em pacientes antes e depois do diagnóstico. No estudo de 2018, 58 pacientes estavam em uso de medicamentos antes do diagnóstico, e após este, 44 indivíduos (75,9%) mudaram de tratamento, enquanto 14 (24,1%) mantiveram o mesmo. Em 2009, também com 58 pacientes, 34 indivíduos (79%) interromperam o uso de insulina para utilizar sulfoniluréia, enquanto 24 (71%) continuaram a fazer uso de insulina. Esses dados evidenciam uma significativa alteração nas abordagens terapêuticas após o diagnóstico, refletindo diferentes padrões de manejo clínico entre os anos analisados.	 Baixa	CRÍTICO

CI: Confidence interval

#### Explanations

a. Ambos os estudos Shepherd 2018 e 2009 apresentam alto risco de viés devido a ausência de aleatorização, o risco de viés decorrente de dados faltantes e a falta de cegamento constituem fatores críticos que podem comprometer tanto a validade interna quanto a validade externa dos achados.

#### Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE realizou a análise GRADE relacionada ao efeito da prescrição farmacoterapêutica sobre o controle glicêmico em diabéticos tipo MODY, que não se constitui na pergunta de pesquisa do parecer a fim de fundamentar a indicação do teste. O foco da pergunta de pesquisa se refere à avaliação do impacto do teste genético na tomada de decisões terapêuticas e na modificação do tratamento desses pacientes, comparativamente à estratégia sem a tecnologia, baseada no diagnóstico clínico. No entanto, a análise apresentada concentra-se em dados sobre a eficácia de medicamentos, os quais, embora relevantes, não expressam propriamente a mudança no manejo clínico decorrente do teste. A ausência de uma correlação direta entre os desfechos avaliados e o teste genético compromete não apenas a interpretação dos resultados, mas também a sua aplicabilidade prática no contexto clínico.



Os PARECERISTAS avaliaram o único desfecho selecionado para o qual há dados disponíveis nos estudos incluídos, qual seja, a mudança no tratamento farmacológico associado ao diagnóstico genético. Para esse desfecho verificou-se um baixo grau de certeza da evidência, em virtude do rebaixamento no domínio de risco de viés. Além disso, os desfechos relacionados ao controle glicêmico, aos efeitos adversos do tratamento e às complicações crônicas do diabetes não foram considerados pelos PARECERISTAS. No que diz respeito ao controle glicêmico, os resultados estavam disponíveis apenas para a população que realizou o teste genético e foram obtidos após a realização do teste. A ocorrência de complicações crônicas associadas ao diabetes não foi avaliada nos estudos.

## 5.6 Discussão e conclusões

**Quadro 20.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Sumário da evidência</b>	A revisão apresentou os dados provenientes, em sua maioria, de relatos de casos de pacientes que tiveram seu diagnóstico de diabetes tipo 1 ou 2 e, após suspeita, realizado teste genético para identificação de diabetes MODY. Existem 14 tipos de MODY, porém os mais citados e prevalentes na literatura são os tipos 2 e 3. O presente estudo apresentou isso nos relatos de caso e coortes, uma vez que o tratamento apresentado foi modificado ao diagnóstico em sua maioria com a retirada da insulina e com uso de dieta somente ou de sulfonilureia. Vale destacar que alguns casos também mantiveram tratamentos combinados para controle da glicemia. Nos casos de MODY-GCK, o diagnóstico permite a interrupção do tratamento medicamentoso o que, potencialmente, reduz o risco de hipoglicemia com suas consequências (ex.: internações e acidentes).	<p>O PROPONENTE não apresentou uma sumarização dos principais achados, incluindo a força da evidência para os desfechos analisados na sua discussão e conclusão. Em sua avaliação, foram incluídos relatos de caso, sendo a maioria deles presentes em sua revisão sistemática (n=14), além de cinco coortes, uma revisão da literatura e um ensaio clínico randomizado. No entanto, a maioria desses estudos não atendia aos critérios estabelecidos na sua própria estrutura PICOS, e nem na PICOS proposta pelos PARECERISTAS.</p> <p>A análise do GRADE do PROPONENTE avaliou o desfecho de eficácia das diferentes classes de medicamentos no tipo de diabetes em questão, em vez de considerar o impacto clínico da aplicação do teste diagnóstico para definição de conduta.</p> <p>Os PARECERISTAS incluíram em sua análise dois estudos de coorte prospectivos, realizados por Shepherd em 2009 e 2018, ambos com alto risco de viés, que investigaram o impacto do diagnóstico genético em pacientes com suspeita de MODY, apresentando um baixo nível de certeza da evidência para esse desfecho. Esses estudos mostraram alterações nas abordagens terapêuticas</p>

		<p>após o diagnóstico genético em cerca de 50-70% dos casos, conforme descrito abaixo:</p> <p>No estudo de 2009, que envolveu 43 pacientes, 34 indivíduos (79%) interromperam o uso de insulina para iniciar o tratamento com sulfonilureia, 8 pacientes (19%) não tentaram a transferência e permaneceram com insulina, e um paciente (2%) iniciou o tratamento com metformina. Dos 34 pacientes que realizaram a troca para a sulfonilureia, 10 (29%) voltaram a utilizar insulina.</p> <p>No estudo de Shepherd de 2018, dos 58 pacientes que estavam em uso de medicamentos antes do diagnóstico, 44 indivíduos (75,9%) mudaram de tratamento após o diagnóstico, enquanto 14 (24,1%) mantiveram a mesma terapia.</p>
<b>Limitações</b>	Não apresentado	<p>As principais limitações da análise estão associadas ao número reduzido de estudos que avaliam o impacto clínico da mudança farmacoterapêutica em pacientes com suspeita de MODY. Além disso, os estudos não abordam os dados referentes a eventos adversos relacionados ao tratamento com insulina, ao controle glicêmico e às complicações crônicas do diabetes. No que diz respeito ao controle glicêmico, as investigações consideraram apenas os pacientes que já haviam sido diagnosticados por meio do teste genético, o que impede a mensuração do impacto dessa intervenção antes da aplicação do teste em um diagnóstico padrão.</p>
<b>Conclusões</b>	O diagnóstico precoce de diabetes tipo MODY proporciona aos pacientes um melhor direcionamento ao tratamento, um melhor controle glicêmico e risco	<p>A conclusão apresentada pelo PROPONENTE não está alinhada com a pergunta formulada e com a estrutura PICOS proposta, além de não refletir adequadamente a análise dos desfechos avaliados, que incluem a eficácia da</p>

	<p>reduzido de hipoglicemia. Pode permitir a interrupção de tratamento medicamentoso, caso MODY-GCK, e interrupção da insulina com melhor controle glicêmico, caso MODY-HNF1A. A longo prazo, isso pode melhorar os desfechos relacionados a diabetes e prevenção das comorbidades relacionadas.</p>	<p>metformina e da gliclazida no GRADE. Ademais, há uma escassez de estudos que investiguem o impacto da mudança no manejo clínico. Atualmente está disponível calculadora de predição clínica com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de MODY.</p> <p>A evidência disponível sobre a eficácia e segurança do teste genético para diagnóstico do diabetes tipo MODY é limitada, baseada em apenas duas coortes com certeza baixa quanto à mudança na farmacoterapia. As principais limitações da análise incluem o número reduzido de estudos e a falta de dados sobre eventos adversos, controle glicêmico e complicações crônicas. Os estudos foram não cegos e incluíram apenas indivíduos já submetidos ao teste, sem um braço controle com diagnóstico e conduta terapêutica baseados no uso da calculadora de probabilidade clínica.</p>
--	--	---

<b>Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões</b>
Sem comentários adicionais.

## 5.7 Elementos pós-texto

**Quadro 21.** Componentes dos elementos pós-texto.

<b>Elemento</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Todas as referências relevantes foram citadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Sem comentários adicionais.

## 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas <sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- ( ) Custos (análise parcial)
- ( ) Custo-efetividade
- (x) Custo-*utility*
- ( ) Custo-benefício
- ( ) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<p>A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi baseada em uma análise de custo-utilidade a partir de um modelo de Markov do tipo coorte simulada desenvolvido no MS Excel. Esse tipo de avaliação econômica está apropriadamente indicado para a presente questão de avaliação de tecnologia em saúde.</p> <p>Esse modelo apresentou ciclos anuais e horizonte temporal de toda a vida (100 anos). O modelo considera pacientes com idade inicial de 25 anos no ciclo zero. A perspectiva da análise foi a da saúde suplementar como um todo e foram incluídos custos médicos diretos com o teste e com o manejo de complicações clínicas relacionadas ao diabetes. Foram assumidos alguns pressupostos na elaboração do modelo, sendo os principais: (1) o diagnóstico clínico de diabetes MODY por meio da aplicação de calculadora de probabilidade para MODY em consulta clínica e do uso de exames disponíveis no rol (dosagem do peptídeo C e de anticorpos anti-ilhotas de Langerhans) já estaria incluído em ambos os braços do modelo (com e sem teste genético disponível), e, sendo um custo idêntico em ambos braços do modelo, não necessita ser explicitamente valorado e modelado; (2) o teste genético em avaliação (painel NGS para MODY) apresentaria acurácia global máxima (ou seja, máximas sensibilidade e especificidade, sempre classificando corretamente os pacientes com MODY); (3) o teste genético já teria sido aplicado anteriormente ao período modelado, gerando as coortes simuladas em comparação (coorte MODY perfeitamente classificado pelo teste genético e com tratamento otimizado vs coorte sem tratamento otimizado); (4) a identificação de MODY pelo teste genético levaria ao tratamento clínico otimizado (para 79% dos pacientes); (5) o tratamento clínico otimizado nos pacientes MODY classificados corretamente resultaria em redução média de 1,2% da HbA1c dos pacientes, com redução na incidência de complicações clínicas (retinopatia, proteinúria e óbito por diabetes) e aumento no tempo e na qualidade de vida na coorte submetida ao teste genético em relação à coorte não submetida ao teste genético.</p> <p>O modelo do proponente carece de transparência e o relatório que descreve o modelo é demasiadamente sucinto, de modo que é necessário esforço do parecerista para entender e relatar</p>

corretamente o que está sendo representado. Reconhece-se que o modelo apresenta validade interna, porém apresenta limitações que serão explicadas nas próximas seções do presente RAC.

## 6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 22**.

**Quadro 22.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequado
<b>Horizonte temporal</b>	Toda a vida, dos 25 aos 125 anos	Duração adequada, porém a faixa etária representada no modelo não captura consequências clínicas e econômicas entre pacientes com idade inferior a 25 anos. Não está explícito no dossiê econômico do PROPONENTE, mas entende-se que todos os pacientes da coorte simulada foram classificados corretamente entre MODY ou não-MODY antes dos 25 anos de idade. O poder discriminatório do teste não está modelado e assume-se que seja sensibilidade e especificidades máximas para o teste genético.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com alta probabilidade de diagnóstico de diabetes tipo Maturity-onset diabetes of the young (MODY)	Alinhado à PICO: sim
<b>Tecnologia</b>	Teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY	Alinhado à PICO: sim
<b>Comparador</b>	Diagnóstico padrão, sem teste genético	Alinhado à PICO: sim
<b>Taxa de desconto anual</b>	5%	Apropriado: Sim

<b>Desfechos de saúde</b>	"Os dados clínicos como probabilidades de retinopatia, micro a macro albuminúria, probabilidade de morte por diabetes, taxa de abandono e transferência para sulfonilureia estão descritas na Tabela 1."	Apropriado: Sim  Os desfechos em saúde modelados foram retinopatia, proteinúria e risco de óbito por diabetes, com respectivas consequências em tempo e qualidade de vida.
<b>Mensuração da efetividade</b>	"...a abordagem no modelo foi -> assume-se sensibilidade e especificidade máximas" [para o teste genético].  "Avaliando o impacto da realização do teste em termos de assertividade no manejo clínico do paciente; O tratamento assertivo foi entendido como sendo causador de uma redução de aproximadamente 1,2% nos níveis de hemoglobina glicada (média obtida dos estudos incluídos no dossiê clínico). O teste genético é, portanto, uma proxy do melhor cuidado que o paciente poderia ter."	A mensuração da efetividade está baseada em uma combinação de pressupostos que deveriam ser verdadeiros e precisos para que os resultados sejam corretos e também em diferentes fontes de dados (Lind, M. et al. 2019; Bragg 2017; GoodSmith et al. 2019, entre outros). Os pressupostos assumidos, embora teoricamente façam sentido diante do entendimento da doença, não tiveram seu grau de certeza mensurado no dossiê. Ou seja, a relação matemática entre probabilidade de obter tratamento clínico otimizado, tamanho do efeito em termos de redução da HbA1c média, tradução desse efeito em redução de consequências clínicas e nova tradução dessas consequências clínicas em termos de redução do risco de morte e de efeito na qualidade de vida exigiria um modelo mais bem embasado, mais transparente e possivelmente mais complexo do que o que foi elaborado.
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)</b>	Os dados de utilidade quanto ao uso de medicamentos e complicações devido a diabetes estão referenciados (Tabela 3 do documento 20241000198_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES.pdf)	Foram adotadas utilidades de três distintas fontes de dados que, embora apropriadas, agregam heterogeneidade à análise como um todo e refletem qualidade de vida e preferências em outros países.
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	As estimativas referentes aos custos diretos médicos compreenderam a identificação, a mensuração e a valoração dos recursos utilizados no manejo clínico do diabetes.  A valoração dos recursos em saúde foi realizada através de consulta à tabela de Classificação Brasileira	Observa-se falta de transparência no relatório e na planilha de avaliação econômica com relação à quantificação do consumo de recursos no manejo da retinopatia diabética e da albuminúria. Essa informação está parcialmente informada na planilha apenas. Para retinopatia, as quantidades de "fotocoagulação", "tratamento com anti

	Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2021, e a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED; Publicada em 04/07/2023).	<p>angiogênico" e de "tomografia de coerência óptica" parecem ter sido obtidas das respectivas DUTs (59, 74 e 69). Outros elementos como consultas médicas e exame do sedimento urinário não apresentam fonte para quantificação.</p> <p>O teste genético que é objeto da submissão foi valorado em R\$1.102,61 e é mencionada a tabela CBHPM 2021 como referência para esse custo. No entanto, o código CBHPM referenciado pelo proponente – 40503895 (Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE MAIS DE 30 MEGABASES DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS); INCLUI EXOMA TUMORAL) não se aplica para a tecnologia em avaliação pois é referente a DNA tumoral.</p>
<b>Unidade monetária</b>	Valores em reais (R\$)	Parcialmente adequado, pois não fica claro o ano de referência para a unidade monetária (reais de 2024?). Muitos custos foram valorados pela tabela CBHPM 2021, sem menção de ajuste para inflação.
<b>Modelagem</b>	Análise de custo-utilidade foi baseada em um modelo de Markov, no software Excel® (Windows 10; Microsoft Corporation, Redwood, WA, USA).	<p>Modelo parcialmente adequado.</p> <p>Embora a escolha de um modelo de Markov do tipo coorte simulada seja uma opção aceitável para a avaliação econômica em questão, há substancial falta de transparência com relação ao funcionamento do modelo. Por exemplo, o relatório da avaliação econômica sequer informa os estados de saúde que foram modelados ou a idade dos pacientes no início da modelagem. A seguir, seguem esclarecimentos sobre o modelo que foram obtidos pelo parecerista da ANS após estudo da planilha de modelagem e das limitadas informações do relatório do proponente:</p>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trata-se de uma coorte simulada de Markov</li> <li>- Comparadores: (Braço 1) Tratamento otimizado do diabetes tipo MODY com migração para sulfonilureias para 79% dos casos de MODY identificados pelo teste genético (painel NGS para MODY) + diagnóstico clínico; vs (Braço 2) Tratamento não otimizado do diabetes, no qual parte dos pacientes tipo MODY seguem sendo manejados como DM1, tendo sido submetidos somente ao diagnóstico clínico para MODY, porém sem teste genético de qualquer tipo.</li> <li>- Idade ao início: os pacientes iniciam aos 25 anos de idade, após supostamente já terem sido classificados corretamente como MODY no Braço 1 do modelo.</li> <li>- Horizonte de análise: 100 anos</li> <li>- 4 Estados de saúde modelados: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sob tratamento adequado</li> <li>- Sob tratamento inadequado - sem adaptação</li> <li>- Sob tratamento inadequado - perda de adesão</li> <li>- Óbitos</li> </ul> </li> <li>- Em paralelo aos estados de saúde, são contabilizados, a cada ciclo, os casos acumulados de retinopatia diabética, de microalbuminúria e de macroalbuminúria</li> </ul> <p>Além da falta de transparência nos métodos de modelagem, a principal crítica a ser feita é a de não considerar métodos alternativos para identificação de MODY no braço comparador. Existe a calculadora estatística de probabilidade de MODY que pode ser complementada pelos testes "peptídeo-C" e "anticorpos anti-ilhotas de Langerhans", ambos já</p>
--	--	---

		incluídos no rol. Assim, o comparador utilizado no modelo (ausência de teste diagnóstico para MODY) revela-se inadequado.
<b>Pressupostos do modelo</b>	<p>Na coorte de intervenção os pacientes receberam tratamento de modo assertivo/correto/direcionado, enquanto a coorte comparadora os pacientes receberam tratamento padrão sem ganho clínico.</p> <p>O tratamento assertivo foi entendido como sendo causador de uma redução de aproximadamente 1,2% nos níveis de hemoglobina glicada (média obtida dos estudos incluídos no dossiê clínico).</p> <p>O modelo incluiu probabilidades de resultados por taxas de normalização da hemoglobina, onde os níveis de hemoglobina glicada são utilizados para cálculo de risco de complicações, como retinopatia, micro e macroalbuminúria.</p> <p>De acordo com o tipo de tratamento e as complicações devido ao diabetes foram aplicadas valores de utilidade e desutilidade.</p> <p>Foi considerado que nem todos os pacientes ao saber do diagnóstico de MODY, conseguem se adaptar ao uso de sulfonilureia, para tanto, foi adotada uma taxa de conversão de 79%. Para pacientes com MODY tipo GCK, a conduta clínica ao saber o diagnóstico corretamente é interromper qualquer tipo de tratamento.</p>	<p>O modelo sustenta-se nas seguintes premissas:</p> <p>(1) acurácia perfeita do teste genético para MODY;</p> <p>(2) ausência de identificação e tratamento otimizado de MODY no Braço 2 (ou seja, grupo comparador sem nenhum teste para MODY);</p> <p>(3) tradução do diagnóstico de MODY em tratamento assertivo com redução da HbA1c média em 1,2% para 79% dos pacientes MODY que passarão a ser tratados com sulfonilureias;</p> <p>(4) tradução da redução da HbA1c em benefício clínico, com redução nos casos de retinopatia e de micro/macroalbuminúria ao longo do tempo;</p> <p>(5) são atribuídas utilidades de acordo com o tratamento realizado (insulina vs sulfonilureia por via oral), também consideradas desutilidades pela presença ou não das complicações modeladas (retinopatia e micro/macroalbuminúria).</p> <p>O pressuposto (1) não é absolutamente verdadeiro, mas é aceitável; o pressuposto (2) pode ser considerado falso pois, em verdade, existe forma alternativa vigente para o diagnóstico de MODY que não foi modelada; os demais pressupostos apresentam elevado grau de incerteza e estão pobremente embasados nas referências fornecidas.</p>
<b>Métodos analíticos</b>	Calculada uma razão de custo-utilidade incremental, além de análise de sensibilidade determinística (apresentada pelo diagrama de tornado para cada	A despeito das limitações da modelagem apontadas acima, os cálculos do modelo parecem corretos. É calculada uma razão de custo-utilidade incremental. Análises

	uma das comparações de tratamento com uma variação de $\pm 10\%$ e probabilística (com uso de 1.000 simulações de Monte Carlo).	de sensibilidade determinísticas e probabilísticas são apresentadas.
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Apresenta planilha com o modelo em excel.	Há falta de transparência com relação ao funcionamento do modelo. A planilha é de difícil entendimento e reprodução, mas, após análise, o parecerista verificou que funcionava como pretendido pelo proponente.

[ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (escala de performance); SUS: Sistema Único de Saúde]

<b>Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>
<p>Em resumo, os principais problemas identificados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- falta de transparência e difícil reprodutibilidade dos métodos da avaliação econômica;</li> <li>- dependência de pressupostos com elevado grau de incerteza;</li> <li>- seleção de comparador inadequado: o ideal teria sido comparar com a identificação dos casos de MODY pela calculadora clínica associada a dosagem do peptídeo C e dos anticorpos anti-ilhotas de Langerhans;</li> <li>- O código CBHPM referenciado pelo proponente (40503895) na definição do custo do procedimento não se aplica para a tecnologia em avaliação, pois é referente a DNA tumoral.</li> </ul>

## 6.2 Resultados

**Quadro 23.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

<b>Parâmetro</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Parâmetros do estudo</b>	<p>Fornecer 9 referências de estudos publicados para embasar os parâmetros de consumo de recursos, probabilidades de eventos, proporções de tipos de MODY, e medidas de utilidades.</p> <p>O relatório apresenta os dados referentes aos custos e fontes utilizadas para a obtenção.</p>	<p>No geral, apresenta apropriadamente os parâmetros de custos, referências e intervalos de confiança.</p> <p>No entanto, o código CBHPM referenciado pelo proponente – 40503895 (Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE MAIS DE 30 MEGABASES DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger</p>

	<p>Recursos utilizados para tratamento de retinopatia e microalbuminúria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulta Médica</li> <li>• Fotocoagulação (DUT 59)</li> <li>• Tratamento com antiangiogênico (DUT 74)</li> <li>• Tomografia de coerência óptica (DUT 69)</li> <li>• Exame de urina</li> </ul> <p>Custo de procedimentos para manejo do diabetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina glicada (A1 total)</li> <li>• Dosagem de glicemia após sobrecarga com dextrosol ou glicose</li> <li>• Teste genético mod y - Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas</li> </ul>	<p>ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS); INCLUI EXOMA TUMORAL) não se aplica para a tecnologia em avaliação pois é referente a DNA tumoral.</p>
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	<p>"O teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY gerou um incremento de utilidade de 1,24 comparado ao cuidado padrão sem teste genético, a um custo incremental de R\$798,95 por paciente. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$646,29 /AVAQ."</p>	<p>A RCUI calculada representa a comparação com ausência de teste com poder discriminatório para MODY na saúde suplementar. Se o comparador fosse a calculadora clínica de risco para MODY + peptídeo C + anticorpos anti-ilhotas de Langerhans, possivelmente as utilidades do comparador seriam mais elevadas.</p>
<b>Análise de sensibilidade</b>	<p>Na análise de sensibilidade dos parâmetros da análise de custo-efetividade, o parâmetro que mais influencia os resultados é o custo do teste genético, seguido pela utilidade para insulina e medicamento oral.</p> <p>A análise de sensibilidade probabilística mostrou que a maioria das simulações</p>	<p>As análises de sensibilidade realizadas foram apropriadas e indicam que, apesar das incertezas nos valores dos parâmetros, a gama de variações obtida resulta em RCEI de valor nominal considerado baixo (inferior a R\$5.000,00/AVAQ em todas as simulações).</p> <p>No entanto, as análises de sensibilidade não capturam as incertezas advindas das principais suposições necessárias à análise:</p>

	apresentaram custos e benefícios incrementais positivos.	<p>(1) acurácia perfeita do teste genético para MODY;</p> <p>(2) tradução do diagnóstico de MODY em tratamento assertivo com redução da HbA1c média em 1,2% para 79% dos pacientes MODY que passarão a ser tratados com sulfonilureia.</p> <p>Idealmente deveria haver uma análise de sensibilidade com inclusão ou modificação do comparador para diagnóstico clínico de MODY + peptídeo C + dosagem de anticorpos anti-ilhotas de Langerhans.</p>
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não se aplica.	Não se aplica.

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>
<p>Principalmente em decorrência do baixo custo do teste genético no modelo, mesmo nos cenários mais extremos, a RCEI tende a ser baixa (&lt; R\$5.000,00/AVAQ).</p> <p>Há importantes incertezas a respeito dos principais pressupostos da análise, principalmente em relação à seleção do grupo comparador.</p>

**Quadro 24.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Item	Efetividade (Utilidade)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI (R\$/AVAQ)
Tecnologia-Intervenção	12,21	-	R\$ 1.393,49	-	-
Comparador	10,97	-	R\$ 594,54	-	-
	-	1,24	-	R\$ 798,95	R\$ 646,29

### Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE

Existe elevado grau de incerteza nesse resultado obtido pelo proponente, porém, em razão do baixo valor adotado para o teste genético na proposta (R\$ 1.102,61 por teste, valor da CBHPM 2021), é improvável que a RCEI chegasse a 1x o PIB per capita.

## 6.3 Discussão e conclusões

**Quadro 25.** Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	O teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY gerou um incremento de utilidade de 1,24 comparado ao cuidado padrão sem teste genético, a um custo incremental de R\$798,95 por paciente. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$646,29 /AVAQ.	Principalmente em decorrência do baixo custo do teste genético no modelo, mesmo nos cenários mais extremos, a RCEI tende a ser baixa (< R\$5.000,00/AVAQ).  Há importantes incertezas a respeito dos principais pressupostos da análise, principalmente em relação à seleção do grupo comparador.
<b>Limitações</b>	Não foram descritas	As limitações identificadas foram as seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- falta de transparência e difícil reprodutibilidade dos métodos da avaliação econômica;</li> <li>- dependência de pressupostos com elevado grau de incerteza, principalmente: (1) acurácia perfeita do teste genético para MODY; (2) tradução do diagnóstico de MODY em tratamento assertivo com redução da HbA1c média em 1,2% para 79% dos pacientes MODY que passarão a ser tratados com sulfonilureias.</li> </ul>
<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	A incorporação do teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY possibilita uma gestão terapêutica mais eficaz e melhora a qualidade de vida dos pacientes	Caso sejam aceitos os pressupostos relatados acima, o modelo possui validade interna (ou seja, não está intrinsecamente errado e calcula o que se propõe a calcular). No entanto, os resultados observados são em comparação a um

	bem como sua progressão e prevenção de comorbidades.	comparador ruim, que não é representativo do cenário atual da saúde suplementar, que conta com médicos clínicos e endocrinologistas que podem classificar com alta acurácia os pacientes MODY com o uso de calculadoras clínicas e de testes laboratoriais já incluídos no rol da ANS (peptídeo-C e anticorpos anti-ilhotas de Langerhans).
--	--	---

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE</b>
--

Discussões e conclusões superficiais no dossiê econômico do proponente.
---

## 6.4 Elementos pós-texto

**Quadro 26.** Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Adequadas

<b>Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE</b>
---

Sem comentários adicionais.
-----------------------------

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.



## 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário <sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 7.1 Métodos

**Quadro 27.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<i>Informações Gerais</i>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
<b>Modelo</b>	Estático	Adequado	Estático
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequado	Saúde suplementar
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY	Adequado	Teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY
<b>Comparador</b>	Diagnóstico clínico padrão (consulta clínica, aplicação de calculadora MODY e testes diagnósticos disponíveis no rol)	Adequado	Diagnóstico clínico padrão (consulta clínica, aplicação de calculadora MODY e testes diagnósticos disponíveis no rol)

<b>Cenários</b>	<p>Cenário referência: Diagnóstico clínico padrão - sem teste genético para diabetes MODY</p> <p>Cenário Proposto: Diagnóstico clínico padrão + Painel teste genético NGS para diabetes MODY sendo incorporado gradualmente</p>	Adequado	<p>Cenário referência: Diagnóstico clínico padrão - sem teste genético para diabetes MODY</p> <p>Cenário alternativo proposto: Diagnóstico clínico padrão + Painel teste genético NGS para diabetes MODY, incorporação gradual.</p>
<b>Participação no mercado</b>	<p>Cenário referência: 100% Diagnóstico clínico padrão - sem teste genético para diabetes MODY</p> <p>Cenário Proposto: Teste genético para diabetes MODY chegando a 40% do mercado em 5 anos</p>	As proporções de participação de mercado foram estimadas arbitrariamente.	<p>Cenário referência: Diagnóstico clínico padrão - sem teste genético para diabetes MODY =&gt; assumido estar disponível para 100% do mercado</p> <p>Cenário alternativo proposto: Diagnóstico clínico padrão + Painel teste genético NGS para diabetes MODY, incorporação gradual, iniciando em 30% no ano 1 até 70% no ano 5.</p>
<b>População</b>			
<b>População</b>	Pacientes com alta probabilidade de diagnóstico de diabetes tipo	O cut-off de 60% na calculadora MODY é mais adequado, pois resulta em	Pacientes com alta probabilidade de diagnóstico de diabetes tipo Maturity-onset diabetes of the young

	<p>Maturity-onset diabetes of the young (MODY), representado pelo cut-off de 40% na calculadora MODY, com idade <math>\leq 30</math> anos.</p>	<p>maior sensibilidade e especificidade do teste<sup>5,6</sup>. Importante não limitar a idade do paciente para realização do teste genético, pois, apesar da maioria das pessoas obterem o diagnóstico ainda jovens, por se tratar de uma doença genética, familiares de pacientes jovens que não foram corretamente diagnosticados podem ser testados, independentemente da idade.</p>	<p>(MODY), representado pelo cut-off de 60% na calculadora MODY, sem restrição de idade</p>
<p><b>Cálculo da população elegível</b></p>	<p>A população elegível foi estimada a partir do método epidemiológico: A população pleiteada é de pacientes com probabilidade de diagnóstico de diabetes tipo MODY com idade <math>\leq 30</math> anos, porém os dados disponibilizados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar dos beneficiários de</p>	<p>Conforme “20241000198_Planilha Análise de Impacto Orçamentário – AIO.xls” para o cálculo da população elegível o PROPONENTE utilizou a prevalência de DM em cada faixa etária multiplicada pela taxa “prevalência de pacientes com suspeita de MODY por diagnóstico confirmado” (1,04), que corresponde ao cálculo de acurácia da</p>	<p>População de beneficiários da saúde suplementar Prevalência da DM na população geral = 10,5% Prevalência de MODY em pacientes com DM (2,00%) Extrapolação do número de pacientes que serão testados, a partir das propriedades do teste de predição (valor assumido de 50% a mais que a prevalência de MODY, considerando a acurácia do teste no cut-off</p>

<p>planos de saúde são agrupados a partir de 30 a 34 anos de idade - tendo isso, foi considerada a faixa etária da população até 29 anos de idade.</p> <p>Prevalência da DM - 10,5%</p> <p>Até 1 ano - 0,12%</p> <p>01 a 4 anos - 0,12%</p> <p>05 a 9 anos - 0,12%</p> <p>10 a 14 anos - 0,12%</p> <p>15 a 19 anos - 0,70%</p> <p>20 a 24 anos - 0,70%</p> <p>25 a 29 anos - 0,90%</p> <p>Prevalência de MODY em pacientes com DM - 2,00%</p> <p>Pacientes com suspeita de MODY por diagnóstico confirmado - 1,04</p> <p>A população elegível ao diagnóstico por teste genético corresponde ao número de pacientes do ano t1 menos o número de pacientes</p>	<p>calculadora de risco de MODY - importante ressaltar que se trata de conclusão do PARECERISTA, visto a falta de informações e clareza na planilha do Excel do proponente. Os demais dados de prevalência citados no documento não foram utilizados.</p> <p>As referências estão citadas no documento “20241000198_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO.pdf”.</p> <p>A página de acesso à referência dos dados de prevalência de DM para população de 1-14 anos não está mais disponível.</p> <p>As referências para prevalência de DM em adolescentes referem-se a DM tipo 2, utilizando valores que não correspondem às estimativas de prevalência fornecidas nos artigos citados. O valor utilizado na AIO baseia-se em um odds ratio ajustado para risco de diabetes, em vez</p>	<p>60% da calculadora MODY (95%) e a possibilidade de testagem de familiares após diagnóstico inicial de membro da família).</p> <p>A população elegível ao diagnóstico por teste genético corresponde ao número de pacientes do ano t1 menos o número de pacientes que receberam o teste genético no ano t0 somado ao número de novos casos de diabetes no ano t1.</p>
--	--	---

	que receberam o teste genético no ano t0 somado ao número de novos casos de diabetes no ano t1.	de uma estimativa de prevalência apropriada. Os dados de prevalência de DM para população de 20-24 anos não consta na publicação citada, mas consta na referência citada em seguida.	
<b>Subgrupos</b>	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
<i>Custos</i>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	CBHPM 2021 Cod: 40503895 (Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE MAIS DE 30 MEGABASES DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS); INCLUI EXOMA TUMORAL)	Inadequado	O código CBHPM referenciado pelo proponente não se aplica para a tecnologia em avaliação pois é referente a DNA tumoral.  Na falta de um código específico na CBHPM, o PARECERISTA utilizou para estimativa o preço médio apurado em 3 laboratórios para realização do painel genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY.

<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	<p>A valoração dos recursos em saúde foi realizada através de consulta à tabela de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2021, e a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED; Publicada em 04/07/2023).</p>	<p>As estimativas referentes aos custos diretos médicos compreenderam a identificação, a mensuração e a valoração dos recursos utilizados no manejo clínico do diabetes.</p>	<p>Os PARECERISTAS incluíram o comparador como sendo a prática clínica habitual para o diagnóstico de MODY, que geralmente envolve uma combinação de critérios clínicos, história familiar, e testes bioquímicos. Entretanto, como o diagnóstico presuntivo clínico de MODY foi assumido fazer parte de ambos os cenários comparados, estando sempre disponível para a totalidade dos pacientes-alvo, esse custo não impactaria as estimativas orçamentárias e não foi incluído no modelo.</p>
<b>Custos associados</b>	<p>Recursos utilizados para tratamento de retinopatia e microalbuminúria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulta Médica</li> <li>• Fotocoagulação (DUT 59)</li> </ul>	<p>Os valores unitários dos recursos utilizados para tratamento de retinopatia e microalbuminúria e as fontes de informação são apresentados no documento “20241000198_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO.pdf”. Porém a planilha</p>	<p>O PARECERISTA se ateu aos custos imediatos da tecnologia (valor de custo do procedimento), com o objetivo de que o impacto orçamentário calculado seja incremental ao que já existe no rol para identificação da doença.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento com antiangiogênico (DUT 74)</li> <li>• Tomografia de coerência óptica (DUT 69)</li> <li>• Exame de urina</li> </ul> <p>Custo de procedimentos para manejo do diabetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina glicada (A1 total)</li> <li>• Dosagem de glicemia após sobrecarga com dextrosol ou glicose</li> <li>• Teste genético mody - Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas</li> </ul>	<p>“20241000198_Planilha Análise de Impacto Orçamentário – AIO.xls”</p> <p>não deixa claro como foram feitos os cálculos dos custos associados.</p>	
<b>Custos não incluídos</b>	Não descrito	Não se aplica	Não se aplica
<b>Ajustes</b>	Não descrito	Não se aplica	Não se aplica

**Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE**

A análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada possui uma série de deficiências significativas que comprometem sua validade interna e a utilidade prática na tomada de decisão. Abaixo, destaca-se os principais problemas identificados:

1. Falta de detalhamento dos métodos utilizados: O relatório é excessivamente resumido, fornecendo poucos detalhes sobre os métodos utilizados para a valoração dos custos, tanto no cenário com quanto no cenário sem o teste genético para MODY. Não há explicação detalhada de como os custos foram calculados, o que torna difícil avaliar a precisão e a robustez da análise.
2. Confusão e falta de transparência na Planilha de Impacto Orçamentário: A planilha fornecida pelo PROPONENTE é extremamente confusa, contendo fórmulas e valores ocultos, sem referências claras. Muitas das referências citadas estão inacessíveis ou incorretas, o que levanta preocupações sobre a confiabilidade dos dados e das conclusões derivadas.



**Quadro 28.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA, com lógica de demanda reprimida).

Proponente		Parecerista	
Ano	População	Ano	População
2024	156.452	Ano 1	161.288
2025	110.010	Ano 2	113.977
2026	66.480	Ano 3	69.398
2027	40.372	Ano 4	35.646
2028	24.639	Ano 5	15.138
Total	397.953	Total	395.446
Média anual	79.590	Média anual	79.089

#### Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE

Problemas na Estimativa da População-Alvo:

- Método de estimativa da prevalência de DM: O PROPONENTE tentou estimar a prevalência de DM entre os beneficiários de operadoras de planos de saúde no Brasil, porém o método utilizado não foi descrito no relatório. A forma como essas estimativas são apresentadas na planilha é confusa e de difícil entendimento, prejudicando a clareza da análise.
- Referências desatualizadas e inacessíveis: As referências utilizadas para a prevalência de DM por faixas etárias estão desatualizadas e inacessíveis (poster-atlas-IDF-2017). Mesmo após busca extensiva, as prevalências por faixa etária mencionadas no pôster não foram encontradas. Além disso, há falta de transparência na apresentação das proporções, com valores que não correspondem às categorias etárias usuais.
- Utilização de Dados Inadequados: As referências para prevalência de DM em adolescentes referem-se a DM tipo 2, utilizando valores que não correspondem às estimativas de prevalência fornecidas nos artigos citados. O valor utilizado na AIO baseia-se em um odds ratio ajustado para risco de diabetes, em vez de uma estimativa de prevalência apropriada.

**Quadro 29.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com teste genético para diabetes MODY	0%	0%	0%	0%	0%
Sem teste genético para diabetes MODY	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com a teste genético para diabetes MODY	30%	40%	40%	40%	40%
Sem teste genético para diabetes MODY	70%	60%	60%	60%	60%

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com a teste genético NGS para diabetes MODY	0%	0%	0%	0%	0%
Sem teste genético para diabetes MODY	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com a teste genético NGS para diabetes MODY	30%	40%	50%	60%	70%
Sem teste genético para diabetes MODY	70%	60%	50%	40%	30%

**Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE**

O PROPONENTE apresentou proposta de market share mais conservadora, onde prevê que o teste chegaria a ser realizado em 40% da população de pacientes suspeitos de diabetes tipo MODY em 5 anos.

O PARECERISTA apresenta proposta mais agressiva, onde espera que, se incorporado no rol, cerca de 70% dos pacientes suspeitos de diabetes tipo MODY estariam testados geneticamente ao final de 5 anos.

## 7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

( x ) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

### Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE

Em resumo, a planilha de impacto orçamentário do PROPONENTE não apresenta validade interna, pelos seguintes motivos principais:

- Falta de detalhamento e transparência nos métodos e dados utilizados.
- Omissões críticas na quantificação dos custos de tratamentos.
- Utilização de dados desatualizados, inacessíveis ou inadequados.
- Confusão e falta de clareza na apresentação das estimativas de prevalência e impactos financeiros.

Essas deficiências comprometem seriamente a confiabilidade e a utilidade da AIO para a tomada de decisões informadas sobre a inclusão do teste genético para MODY no rol de procedimentos.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo PROPONENTE, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no Quadro 27 (quarta coluna).

**Quadro 31.** Resumo dos resultados da AIO.

<b>Critério</b>	<b>AIO Proponente</b>	<b>Comentário sobre a AIO proponente</b>	<b>AIO do relatório</b>
<b>Impacto por cenário</b>	Impacto acumulado em 5 anos: Cenário de referência: R\$ 11.151.778,50 Cenário projetado: R\$ 161.856.208,59	Parcialmente adequado	Impacto acumulado em 5 anos: Cenário de referência: R\$ 0 Cenário projetado: R\$ 663.204.619,91
<b>Impacto incremental</b>	Impacto incremental acumulado em 5 anos: <b>R\$ 150.704.430,09</b>	Parcialmente Adequado	Impacto incremental acumulado em 5 anos: <b>R\$ 663.204.619,91</b> Esse valor considera a curva de incorporação de 30% a 70% em 5 anos.
<b>Caracterização da incerteza</b>	Análise de sensibilidade determinística, com diagrama de Tornado.  O parâmetro que mais influencia os resultados é o custo do teste genético, seguido pela utilidade para insulina e medicamento oral.	Adequado	Não foi realizada análise de sensibilidade

**Quadro 32.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

<b>Proponente</b>			
<b>Item</b>	<b>Valor (R\$)</b>	<b>Intervalo (se pertinente)</b>	<b>Referência</b>
Consulta médica	249,14 Utilização 100% Valor final: 249,14	NA	CBHPM 2021

Fotocoagulação (DUT 59)	2.269,75 x 3 = 6.809,25 Utilização 10% Valor final: 680,92	NA	CBHPM 2021
Tratamento com antiangiogênico (DUT 74)	2.200,45 x 3 = 6.601,35 Utilização 5% Valor final: 312,56	NA	Bevacizumabe (PF 18%) CMED 2022
Tomografia de coerência óptica (DUT 69)	699,94 Utilização 20% Valor final: 139,99	NA	CBHPM 2021
Exame de urina	20,71 Utilização 100% Valor final: 20,71	NA	CBHPM 2021
Hemoglobina glicada (A1 total)	45,46	NA	CBHPM 2021
Dosagem de glicemia após sobrecarga com dextrosol ou glicose	14,17	NA	CBHPM 2021
Teste genético mody - Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas	1.102,61	NA	CBHPM 2021
<b>Parecerista</b>			
<b>Item</b>	<b>Valor</b>	<b>Intervalo (se pertinente)</b>	<b>Referência</b>
Teste genético mody - Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas	4.128,00	NA	O código CBHPM referenciado pelo proponente – 40503895 (Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE MAIS DE 30

			<p>MEGABASES DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS); INCLUI EXOMA TUMORAL) não se aplica para a tecnologia em avaliação, pois é referente a DNA tumoral.</p> <p>Na falta de um código específico na CBHPM, foi utilizado para estimativa, o preço médio apurado em 3 laboratórios para realização do painel genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY.</p>
--	--	--	---

#### Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

Problemas na Valoração dos Custos:

Valoração dos custos no cenário sem teste genético: a valoração dos custos no cenário sem o teste genético foi baseada na frequência de consultas clínicas e complicações, que supostamente diferiram entre pacientes testados e não-testados. Contudo, a diferença de efetividade em termos de redução de complicações com o uso do teste genético não é bem estabelecida, sendo um pressuposto incerto e difícil de validar clinicamente.

Custo do teste genético: O custo do teste utilizado na análise baseia-se em uma valoração genérica calculada pela CBHPM 2021. Não fica claro se o PROPONENTE sugere que este valor seja utilizado para reembolso em caso de inclusão do teste no rol, nem se há previsão de reajuste desse valor

conforme futuras atualizações da CBHPM. No entanto, o código CBHPM referenciado pelo proponente – 40503895 (Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE MAIS DE 30 MEGABASES DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS); INCLUI EXOMA TUMORAL) não se aplica para a tecnologia em avaliação, pois é referente a DNA tumoral.

Ajustes realizados pelo parecerista:

- O PARECERISTA se ateve aos custos imediatos da tecnologia (valor de custo do procedimento), com o objetivo de que o impacto orçamentário calculado seja incremental ao que já existe no rol para identificação da doença.
- Na falta de um código específico na CBHPM, foi utilizado para estimativa, o preço médio apurado em 3 laboratórios para realização do painel genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY.

**Quadro 33.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Proponente		
Período	Cenário de Referência	Cenário 1
2024	R\$ 2.216.919,44	R\$ 53.303.379,41
2025	R\$ 2.223.919,22	R\$ 49.454.609,08
2026	R\$ 2.230.641,24	R\$ 29.886.022,85
2027	R\$ 2.237.077,34	R\$ 18.135.800,19
2028	R\$ 2.243.221,26	R\$ 11.076.397,05
<b>Total</b>	<b>R\$ 11.151.778,50</b>	<b>R\$ 161.856.208,59</b>
Parecerista - Comparação com Diagnóstico Clínico usando calculadora MODY		
Período	Cenário de Referência	Cenário 1
2024	R\$ -	R\$ 199.738.752,26
2025	R\$ -	R\$ 188.198.344,39

2026	R\$ -	R\$ 143.237.585,84
2027	R\$ -	R\$ 88.287.738,44
2028	R\$ -	R\$ 43.742.198,99
<b>Total</b>	R\$ -	R\$ 663.204.619,91



Comentários sobre o impacto orçamentário total

**Quadro 34.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Período	Cenário 1 – Referência
2024	R\$ 51.086.459,97
2025	R\$ 47.230.689,86
2026	R\$ 27.655.381,61
2027	R\$ 15.898.722,85
2028	R\$ 8.833.175,79
<b>Total</b>	<b>R\$ 150.704.430,09</b>
<b>Média</b>	<b>R\$ 30.140.886,01</b>
Período	Cenário 1 – Referência
2024	R\$ 199.738.752,26
2025	R\$ 188.198.344,39
2026	R\$ 143.237.585,84
2027	R\$ 88.287.738,44
2028	R\$ 43.742.198,99
<b>Total</b>	<b>R\$ 663.204.619,91</b>
<b>Média</b>	<b>R\$ 132.640.923,98</b>

<b>Comentários sobre o impacto orçamentário incremental</b>
<p>O resultado da nova análise de impacto orçamentário realizado pelo PARECERISTA diferiu do apresentado pelo PROPONENTE, principalmente em razão das alterações realizadas na população, custos e market share.</p>

### **7.3 Discussão e conclusões**

Foram identificadas imprecisões e incertezas nos parâmetros de prevalência utilizados pelo proponente para o cálculo da população-alvo. Além disso, existem incertezas na estimativa do número de pacientes necessário para que os casos de MODY sejam identificados. A análise de impacto orçamentário recalculada pelo parecerista resultou em população-alvo ligeiramente menor do que a estimativa do proponente, porém o impacto orçamentário global em 5 anos recalculado pelo parecerista foi cerca de 4 vezes maior do que o do proponente. Isso pode ser explicado em parte pela não adoção pelo parecerista de pressupostos sobre o impacto clínico na economia de recursos com manejo de complicações do diabetes, pressuposto esse que foi adotado pelo proponente, além das alterações realizadas pelo pareceristas nos parâmetros de custo e market share.

**Quadro 35.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	O impacto orçamentário no primeiro ano foi de R\$ 51 milhões, com um total acumulado de R\$ 150 milhões em 5 anos.	Trata-se de uma tecnologia que sua incorporação no Rol da ANS apresentaria um custo incremental positivo no horizonte temporal avaliado, de R\$ 663 milhões, <b>calculado pelo parecerista.</b>
<b>Limitações</b>	Não descrito	Não foram discutidas as limitações da metodologia utilizada.
<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	<p>Como os pacientes são erroneamente diagnosticados como diabetes tipo 1 ou 2, podem ser submetidos a tratamentos de primeira linha a esses dois tipos desnecessariamente. O uso de injeções de insulina para tipo 1 e metformina para o tipo 2 são tratamentos mais onerosos e menos efetivos do que o uso de sulfonilureia de baixa dosagem e tratamento não medicamentoso.</p> <p>Uma vez feito o diagnóstico de MODY, outros membros da família, podem ser rastreados para a mutação específica da família e possíveis anormalidades do metabolismo de carboidratos, possibilitando um diagnóstico precoce e expandindo o benefício do diagnóstico específico.</p>	<p>Atualmente a identificação de pacientes tipo MODY se dá através de suspeição clínica associada a estimativa de probabilidade, conforme ponto de corte (cut-off) na calculadora de MODY, somadas à combinação de dados clínico-laboratoriais.</p> <p>Conforme a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>6</sup>, testes genéticos são úteis para classificação adequada de DM, já que a identificação de diabetes monogênico pode resultar em mudanças no tratamento proposto.</p> <p>Assim, de acordo com essa diretriz, é recomendado suspeitar de diabetes monogênico em pacientes com hiperglicemia de início antes dos 25 anos de idade, com diabetes surgindo na família antes dos 25 anos em duas ou três gerações. Os autoanticorpos devem ser negativos e o peptídeo C &gt; 0,6 ng/mL, após 5 anos do diagnóstico de DM.</p>

	<p>A incorporação do teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY possibilita uma gestão terapêutica mais eficaz e melhora a qualidade de vida dos pacientes bem como sua progressão e prevenção de comorbidades.</p>	<p>A calculadora para risco de probabilidade de MODY pode ser usada para avaliação de risco. A diretriz recomenda que pacientes com valor preditivo positivo &gt; 60% sejam submetidos a testes genéticos, sendo recomendado na diretriz o uso de painel genético. A calculadora está disponível no site abaixo e em plataformas mobile iOS e Android como o aplicativo Diabetes Diagnostics.</p> <p><a href="https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModYCalculator">https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModYCalculator</a>.</p> <p>A calculadora MODY possui uma acurácia de 95% no ponto de corte 60% para a população brasileira.</p> <p>Caso o paciente venha se tratando com insulina, ele deve realizar o teste do peptídeo C (utilizado para avaliar a capacidade secretória do pâncreas) e de anticorpos anti-ilhotas (para detectar anticorpos que atuam contra as células beta das ilhotas de Langerhans), ambos disponíveis no rol da ANS. Dependendo do resultado desses exames, pode ser excluída a necessidade do paciente testar geneticamente para MODY. Pacientes com DM1 apresentam perda da capacidade de secreção de insulina, e pacientes com DM2 e diabetes tipo MODY apresentam maior capacidade secretória. Um exame positivo para autoanticorpos praticamente exclui o diagnóstico de MODY em pacientes com menos de 30 anos.</p>
--	--	---

#### Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

O texto com a discussão e conclusões é extremamente resumido e com informações imprecisas. A qualidade do material apresentado compromete a confiabilidade e a utilidade da AIO para a tomada de decisões informadas sobre a inclusão do teste genético para MODY no rol de procedimentos reembolsáveis.

Após refazer a AIO, os PARECERISTAS encontraram resultado superior ao apresentado pelo PROPONENTE, por conta da metodologia diversa em relação ao cálculo da população elegível, custos e market share. Trata-se de uma tecnologia que sua incorporação no Rol da ANS apresentaria um custo incremental positivo no horizonte temporal avaliado.

## 7.4 Elementos pós-texto

**Quadro 36.** Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Inadequadas	Referências desatualizadas e inacessíveis

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 8.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 37.** Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Parecerista
---------	------------	-------------

<b>CDA, Canadá</b> <a href="http://www.cadth.ca">http://www.cadth.ca</a>	Não relatado.	Não avaliado
<b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	Não relatado.	Não avaliado
<b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	Não relatado.	Não avaliado
<b>MSAC, Austrália</b> <a href="http://www.msac.gov.au/">http://www.msac.gov.au/</a>	Não relatado.	Não avaliado
<b>SMC, Escócia</b> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a> <a href="#">e</a>	Não relatado.	Não avaliado

CAD: Canada's Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; MSAC: Medical Services Advisory Committee; SMC: Scottish Medicines Consortium.

## 8.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias necessárias para a utilização da tecnologia que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

## 8.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Teste genético para diagnóstico do diabetes tipo MODY é baseada em duas coortes (Shepherd em 2009 e 2018), com certeza da evidência baixa para o desfecho da mudança na farmacoterapia. As principais limitações da análise estão associadas ao número reduzido de estudos que avaliam o impacto clínico da mudança farmacoterapêutica em pacientes com suspeita de MODY. Além disso, os estudos não abordam os

dados referentes a eventos adversos relacionados ao tratamento com insulina, ao controle glicêmico e às complicações crônicas do diabetes. No que diz respeito ao controle glicêmico, as investigações consideraram apenas os pacientes que já haviam sido diagnosticados por meio do teste genético, o que impede a mensuração do impacto dessa intervenção antes da aplicação do teste após um diagnóstico clínico.

O estudo de custo-utilidade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 646,29 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) com o uso de teste genético para o diagnóstico de diabetes tipo MODY em comparação com não realizar o teste genético e seguir tratando incorretamente os pacientes MODY como se fossem diabetes tipo 1 no longo prazo, considerando a perspectiva da saúde suplementar.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do teste genético para MODY foi de R\$ 663.204.619,91 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 ANOS.

## 9. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde.

- Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
  3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.: il.
  4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
  5. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIABETES. Posicionamento sobre jovens com diabetes. 2021. Disponível em: [https://profissional.diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/Posicionamento\\_Jovem19\\_12474v8\\_brMAR.pdf](https://profissional.diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/Posicionamento_Jovem19_12474v8_brMAR.pdf). Acesso em: 29 ago. 2024.
  6. DIABETES BRASIL. Classificação do diabetes. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
  7. OLIVEIRA, Carolina S.V.; FURUZAWA, Gilberto K.; REIS, André F. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 46, n. 2, p. 123-130, abr. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000200012>. Acesso em: 29 ago. 2024.
  8. Shepherd MH, Shields BM, Hudson M, Pearson ER, Hyde C, Ellard S, et al. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. Diabetologia. 2018;61(12):2520–7.



9. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med.* 2009;26(4):437–41.
10. Campos Franco P, Santos de Santana L, Dantas Costa-Riquetto A, Santomauro Junior AC, Jorge AAL, Gurgel Teles M. Clinical and genetic characterization and long-term evaluation of individuals with maturity-onset diabetes of the young (MODY): The journey towards appropriate treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;187(March).
11. Li X, Ting TH, Sheng H, Liang CL, Shao Y, Jiang M, et al. Genetic and clinical characteristics of Chinese children with Glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY). *BMC Pediatr.* 2018;18(1):1–8.
12. Reilly F, Sanchez-Lechuga B, Clinton S, Crowe G, Burke M, Ng N, et al. Phenotype, genotype and glycaemic variability in people with activating mutations in the ABCC8 gene: response to appropriate therapy. *Diabet Med.* 2020;37(5):876–84.
13. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet.* 2003;362(9392):1275–81.
14. Santomauro Jr. et al. *Diabetology & Metabolic Syndrome* (2023) 15:15. The performance of the MODY calculator in a non-Caucasian, mixed-race population diagnosed with diabetes mellitus before 35 years of age. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-00985-3>
15. Rodacki M, Teles M, Gabbay M, Montenegro R, Bertoluci M, Rodrigo Lamounier. Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-85-5722-906-8. <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>
16. Jing Zhao, Yan Chen, Fuhui Ma, Hua Shu, Li Zheng, Yang Liu, Xia Li, Tao Xu, Zhiguang Zhou, Kaixin Zhou, Calculadora de probabilidade MODY é adequada para triagem MODY na China: um estudo de base populacional, *Journal of the Endocrine Society*, Volume 8, Edição 5, maio de 2024, bvae047, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae047>
17. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Diabetes de início na maturidade do jovem (MODY): quantos casos estamos ignorando? *Diabetologia.* 2010; 53 :2504–2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
18. Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, et al. Avaliação dos níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade como discriminador diagnóstico de diabetes de início na maturidade em jovens devido a mutações HNF1A. *Diabetes Care.* 2010; 33 :1919–1924. doi: 10.2337/dc10-0288.

19. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1265-72. doi: 10.1007/s00125-011-2418-8. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22218698; PMCID: PMC3328676.
20. Berberich, A., Huot, C., Cao, H., McIntyre, A., Robinson, J., Wang, J., & Hegele, R. (2019). Copy Number Variation in GCK in Patients With Maturity-Onset Diabetes of the Young.. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 104 8, 3428-3436 . <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02574>.
21. Szopa, M., Ludwig-Gałęzowska, A., Radkowski, P., Skupień, J., Zapała, B., Płatek, T., Klupa, T., Kieć-Wilk, B., Borowiec, M., Młynarski, W., Wołkow, P., & Małecki, M. (2015). Genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young.. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 125 11, 845-51 . <https://doi.org/10.20452/PAMW.3164>.
22. Maltoni, G., Franceschi, R., Natale, V., Al-Qaisi, R., Greco, V., Bertorelli, R., Sanctis, V., Quattrone, A., Mantovani, V., Cauvin, V., & Zucchini, S. (2022). Next Generation Sequencing Analysis of MODY-X Patients: A Case Report Series. *Journal of Personalized Medicine*, 12. <https://doi.org/10.3390/jpm12101613>.

## 10. ANEXOS

**Anexo 1.** Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				7
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				9
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).			X		9,10
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.		X			9,10
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				9,10
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				9,10
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				9,10

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições (cont.)</b>							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				11,12
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				11,12
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.	X				11,12
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.			X		13
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.			X		13
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.			X		13

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Custos (cont.)</b>							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.		X			NSA
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.			X		9,10
<b>Modelagem</b>							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.			X		10
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				10,11
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.	X				11

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Resultados</b>							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				15
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				15
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				15
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		17
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.			X		17

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	NSA
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				19
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.			X		NSA

*Fontes:*

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

(inserir outras linhas se necessário)



**Anexo 2.** Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.			X		
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Cenários</b>							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	X				
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	X				
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
<b>População-alvo</b>							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.			X		

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comprador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.			X		
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				X	

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Impacto orçamentário</b>							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara ( <i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.		X			
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.			X		
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.			X		
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.			X		

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.			X		
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.			X		

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**


Item	Julgamento	Justificativas e observações
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.


(inserir outras linhas se necessário)

### Anexo 3. MODY Probability Calculator

A calculadora pode ser acessada pelo link: <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>

Os itens que são analisados na calculadora:





## MODY Probability Calculator

Age at diagnosis (years)

Sex

☐ Male ☐ Female

Currently treated with insulin or tablets

☐ Yes ☐ No

Time to insulin treatment (if currently treated with insulin)

☐ Not currently treated with insulin  
☐ Within 6 months of diagnosis  
☐ Over 6 months after diagnosis

BMI (kg/m<sup>2</sup>)

HbA1c (%) or

HbA1c mmol/mol

Current Age (years)

Parent affected with diabetes

☐ Yes ☐ No

Ethnicity

☐ White ☐ Non-white

Other

☐ Renal cysts  
☐ Deafness  
☐ Partial lipodystrophy  
☐ Severe Insulin Resistance in absence of obesity  
☐ Severe obesity with other syndromic features

Calculate

Reset

**Anexo 4.** Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

**Anexo 5.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).