



DISPOSITIVI MEDICI INNOVATIVI PER LA GESTIONE DEL DIABETE

n. 6

TECNOLOGIA

- Dispositivi per l'infusione continua della terapia insulinica (CSII)
- Dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia (CGM)
- Sistemi semi-integrati (SAP)

I sistemi completamente integrati e/o impiantabili non sono oggetto del presente rapporto.

NOME COMMERCIALE DELLA TECNOLOGIA E PRODUTTORE / FORNITORE

Dalla banca dati dei dispositivi medici registrati presso il Repertorio del Ministero della Salute risultano 7 fabbricanti di pompe e/o di sistemi semi-integrati per l'infusione continua sottocutanea della terapia insulinica (Classificazione CND=Z1204021601) e 4 fabbricanti di sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia (Classificazione CND=Z12040115). Per i dettagli fare riferimento al sito web del Ministero della Salute (<http://www.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=1>).

Uso

n terapeutico

n diagnostico

.. altro: prognostico

CATEGORIA

Dispositivi terapeutici/ monitoraggio.

AMBITO TERAPEUTICO O DIAGNOSTICO DI APPLICAZIONE

Pazienti diabetici (tipo 1 e 2) in terapia insulinica multi-iniettiva.

PAZIENTI / CONDIZIONE CLINICA

La popolazione candidata all'utilizzo dei dispositivi in oggetto è costituita da:

- bambini o adolescenti con diabete mellito di tipo 1,
- adulti con diabete mellito di tipo 1,
- adulti con diabete mellito di tipo 2

in trattamento insulinico multi-iniettivo.

Secondo l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), l'ultima stima del numero di pazienti con qualsiasi tipo di diabete (tipo 1 o tipo 2) in tutto il mondo è di circa 177 milioni di persone. La crescente prevalenza di questa malattia è dovuta alla crescita della popolazione, all'invecchiamento, all'urbanizzazione, all'aumento della prevalenza di obesità e all'inattività fisica. L'OMS prevede che entro il 2025 il numero di persone con diabete potrebbe raddoppiare (Shaw 2009). Il diabete di tipo 1 rappresenta circa il 10 - 15% di tutti i casi di diabete e sta aumentando ad un tasso di circa il 3% all'anno (Diabetes Outreach 2009). L'Istituto Nazionale di Statistica Italiano (ISTAT) stima che il numero di pazienti adulti (età > 18 anni) affetti da diabete (tipo 1 e 2) siano il 4,9% della popolazione italiana, pari a circa 3.000.000 di persone (ISTAT 2011).

LA SCHEDA

Breve presentazione di una tecnologia, per fornire elementi utili a decidere se intraprendere un esaustivo processo di valutazione.

Le informazioni riportate derivano da:

- › consultazione di materiale disponibile in rete fornito dal produttore, di registri nazionali e/o regionali correnti
- › ricerca di studi secondari su banche dati di HTA e di studi primari indicizzati su Medline.

! La scheda non rappresenta una valutazione definitiva della tecnologia.

AGGIORNATA AL

Ottobre 2012

A CURA DI

ORI
Osservatorio
regionale
per l'innovazione



v.le Aldo Moro 21 - BOLOGNA
tel 051 527 7450 - 7451
fax 051 527 7053
asrdlrgn@regione.emilia-romagna.it
<http://asr.regione.emilia-romagna.it>

La prevalenza della popolazione diabetica in Emilia-Romagna nell'anno 2007 risulta pari a 208.738 pazienti (4,98% della popolazione regionale, 4,70% delle donne e 5,28% degli uomini) (Dossier 179/2009).

Per stimare la popolazione diabetica in terapia insulinica multi-iniettiva (multiple daily injections, MDI) in Emilia-Romagna sono stati selezionati dalle banche dati della farmaceutica territoriale e ospedaliera della Regione Emilia-Romagna i pazienti che hanno assunto terapia insulinica multi-iniettiva nell'anno 2011 (codice ATC=A10A). La stima del numero di pazienti con diabete di tipo 1 è stata fatta selezionando dalle stesse banche dati i pazienti che hanno assunto terapia insulinica nell'anno 2011 (codice ATC=A10A) e non hanno assunto antidiabetici orali (codice ATC=A10B) né nell'anno 2011 né nei quattro anni precedenti (Arno 2007).

La stima del numero di pazienti diabetici (tipo 1 e 2) in terapia insulinica multi-iniettiva nell'anno 2011 è di 45.109 casi; quella dei pazienti con diabete di tipo 1 è di 17.748 casi, di cui 836 bambini/adolescenti (età < 18 anni).

La patologia diabetica, se non adeguatamente gestita, può portare a gravi complicazioni che è possibile evitare o limitare attraverso il controllo dei livelli di glucosio nel sangue.

Per valutare l'adeguatezza della gestione della terapia insulinica e individuare eventuali criticità è stata eseguita l'analisi di prevalenza delle complicanze (micro- e macrovascolari) nella popolazione con diabete di tipo 1 (17.748 casi) nell'anno 2011 in Emilia-Romagna.

La stima della prevalenza di complicanze è stata fatta selezionando nel periodo 2006-2011 i ricoveri e le prestazioni ambulatoriali per complicanze del diabete della coorte (anno 2011) di pazienti con diabete di tipo 1 (età > 18 anni).

Le complicanze considerate sono: la retinopatia, le complicanze renali e la dialisi (microvascolari), l'ictus, l'infarto, la cardiopatia ischemica, le vasculopatie periferiche e le amputazioni chirurgiche (macrovascolari).

La retinopatia trattata interessa il 10,7% dei pazienti, le complicanze renali il 14,5% mentre i pazienti diabetici che necessitano di dialisi sono il 2,4%. La percentuale di pazienti diabetici colpiti da ictus è pari al 12,8%, di quelli con infarto miocardico il 5,5% e di quelli con complicanze cardiovascolari il 16,8%. I pazienti diabetici sottoposti a rivascolarizzazione periferica sono il 12,0% e quelli sottoposti ad amputazione chirurgica il 2,5%.

TRATTAMENTO/METODO STANDARD

L'alterazione nella produzione o nel rilascio di insulina tipica del diabete (di tipo 1 o 2) porta a livelli elevati di glucosio nel sangue (iperglicemia) che nel breve periodo possono portare a coma iperglicemico e chetoacidosi e, se prolungati, a lungo termine causano danno micro- e macrovascolare. Le complicazioni a lungo termine del diabete includono diminuita capacità visiva, insufficienza renale, angina, infarto miocardico, ictus, piede diabetico, polineuropatia e disfunzione erettile.

L'obiettivo principale del trattamento del diabete insulino-dipendente consiste nella prevenzione delle complicanze acute e tardive. Questo obiettivo può essere perseguito mediante un migliore controllo glicemico cercando di mantenere la glicemia il più costante possibile e ad un livello il più simile possibile a quello fisiologico.

In tutte le categorie di pazienti con diabete mellito di tipo 1 (bambini, adolescenti, adulti) il trattamento standard è la terapia multi-iniettiva di insulina, secondo lo schema basal-bolus, preferibilmente utilizzando analoghi rapidi e analoghi lenti (AMD 2010). L'automonitoraggio glicemico quotidiano (self-management blood glucose monitoring, SMBG) è parte integrante della strategia terapeutica (AMD 2010). Esso consiste nel prelievo di una goccia di sangue a livello capillare - solitamente da un dito della mano - e nella valutazione quantitativa della glicemia da parte di un analizzatore (glucometro) in pochi istanti; viene effettuato con almeno 3-4 controlli al giorno. La strumentazione e il materiale necessario per la misurazione sono lancetta punge dito, striscia reattiva e glucometro.

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in cui la sola terapia orale non permette un buon controllo glicemico, può essere indicata la terapia insulinica mono- o multi-iniettiva (AMD 2010). Anche in questo caso è indicato l'automonitoraggio glicemico più volte in una giornata (AMD 2010).

DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA

Pompe per l'infusione continua di insulina (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII, pumps)

Le pompe per l'insulina sono dispositivi che consentono l'infusione continua di insulina nel tessuto sottocutaneo (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII). La pompa ha al suo interno una cartuccia/siringa riempita di insulina ad azione rapida. La siringa o cartuccia viene collegata al tessuto sottocutaneo attraverso un set di infusione costituito da un catetere ed un ago-cannula che viene solitamente applicato nell'addome. La sostituzione dell'ago-cannula viene effettuata ogni 3-7 giorni. La pompa eroga insulina secondo due modalità: una continua (infusione basale) ed una "a richiesta" (boli insulinici).



Sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia (Continuous Glucose Monitoring, CGM, devices)

L'uso dei dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM) viene proposto in alternativa all'automonitoraggio pluri-quotidiano con glucometri a strisce reattive.

Essi sono dispositivi che consentono di ottenere misure frequenti del livello glicemico permettendo di ricostruire il profilo della glicemia di un paziente diabetico con una risoluzione temporale di pochi minuti. I sensori CGM misurano la glicemia nel fluido interstiziale sottocutaneo che circonda le cellule. Particolare attenzione merita l'intervallo di tempo necessario al glucosio per diffondere dal plasma ai tessuti in quanto rappresenta un ritardo temporale nella misurazione delle variazioni del livello di glucosio tra plasma e interstizio. Tale ritardo può determinare errori di stima in caso di rapide variazioni della glicemia plasmatica.

I sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia sono costituiti da:

1. un piccolo monitor (di solito un dispositivo delle dimensioni di un telefono cellulare) che legge e visualizza i valori di glucosio nel fluido interstiziale in tempo reale o retrospettivamente;
2. un sensore per il glucosio che viene impiantato nel tessuto sottocutaneo dell'addome (o esternamente al polso o all'avambraccio);
3. un trasmettitore per inviare le informazioni sulle concentrazioni di glucosio dal sensore al monitor (tramite cavo o in modalità wireless).

Il dispositivo deve essere calibrato utilizzando la misurazione del glucosio nel sangue. Il sensore misura il glucosio ogni 5-10 secondi, fornisce un valore medio ogni 5 minuti e lo memorizza nel monitor. Dopo 3-7 giorni il sensore deve essere sostituito.

Esistono due tipologie di dispositivi CGM:

- CGM off-line in cui la visualizzazione del livello di glucosio avviene in modo retrospettivo. Il sistema misura le concentrazioni di glucosio nel corso di un determinato periodo di tempo, le informazioni vengono memorizzate in un monitor e possono essere scaricate in seguito.
- Real-Time CGM (rt-CGM) nel quale i valori del segnale CGM sono direttamente visibili e utilizzabili dal paziente.

Il limite principale dei sensori CGM è rappresentato dall'accuratezza in quanto il deterioramento del sensore genera misure con un errore sistematico. Durante l'impiego di questo dispositivo sono richieste quindi frequenti calibrazioni che vengono eseguite correlando i valori dell'automonitoraggio con i valori forniti dal sensore nei corrispondenti istanti temporali. L'accuratezza dei valori forniti dal sensore è fortemente legata alla fase di calibrazione, che deve avvenire in un momento in cui la glicemia plasmatica non varia eccessivamente.

Sistema semi-integrato per la gestione del diabete (Sensor-Augmented Insulin Pump, SAP)

Il sistema semi-integrato (open loop system) per la gestione del diabete (SAP) accoppia due tecnologie diverse: il sistema di infusione continua di insulina per via sottocutanea (CSII) e quello per il monitoraggio continuo della glicemia (CGM). L'erogazione dell'insulina attraverso la pompa sottocutanea viene regolata dal paziente sulla base delle misurazioni effettuate dal glucometro. Tale sistema si differenzia da quello totalmente integrato (fully closed loop/fully-integrated system) che dovrebbe essere totalmente automatico e quindi non richiedere l'intervento del paziente per la regolazione della somministrazione di insulina.

PAZIENTI BENEFICIARI

Non vi è unanimità in letteratura sulla definizione dei pazienti beneficiari di questi dispositivi innovativi.

Alcuni rapporti di Health Technology Assessment e linee-guida valutano l'uso dei dispositivi in sostituzione del trattamento insulinico multi-iniettivo standard o del sistema di automonitoraggio per i pazienti che presentano uno scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti.

Altri documenti considerano l'utilizzo di questi dispositivi solamente in soggetti altamente motivati e con una buona compliance al trattamento insulinico multi-iniettivo documentata nei sei – dodici mesi precedenti.

PRINCIPALI BENEFICI ATTESI

I benefici attesi consisterebbero in un miglioramento del controllo glicemico, una riduzione delle ipoglicemie e un miglioramento dei parametri corporei (ad esempio calo ponderale) e della qualità di vita. Il miglioramento degli esiti clinici intermedi dovrebbe contribuire a ridurre le complicanze a breve e lungo termine.



COSA DICONO I RAPPORTI DI HTA E LE LINEE GUIDA DEGLI ULTIMI 5 ANNI

E' stata effettuata una ricerca sistematica di rapporti di Health Technology Assessment (HTA) e di Horizon Scanning (HS) che valutano l'efficacia e sicurezza dei microinfusori per l'infusione continua sottocutanea di insulina e dei sistemi di monitoraggio continuo del glucosio. E' stata inoltre effettuata una ricerca sistematica delle linee-guida per la pratica clinica sul diabete che riportano raccomandazioni sull'uso di questi dispositivi.

I criteri di qualità metodologica utilizzati per la selezione dei documenti sono stati la descrizione della strategia di ricerca, dei limiti applicati, dei criteri di inclusione ed esclusione degli studi, del metodo di valutazione della qualità degli studi.

Data la recente introduzione dei dispositivi nella pratica clinica, vengono riportate le conclusioni dei documenti pubblicati negli ultimi 5 anni (dal 2008 a oggi).

Tutti i documenti reperiti concordano nel giudicare bassa la qualità degli studi disponibili sottolineando i pochi pazienti arruolati, la breve durata e, conseguentemente, la mancata valutazione di efficacia su esiti clinici principali quali le complicanze del diabete.

POMPE PER L'INFUSIONE CONTINUA DI INSULINA (CSII)

Rapporti di HTA

Sono stati inclusi due rapporti di HTA (HSAC 2008, Cummins 2010). Il rapporto dell'Health Services Assessment Collaboration (HSAC) neozelandese pubblicato nel 2008 (HSAC 2008) include 11 RCT che confrontano l'uso dei CSII verso la terapia multi-iniettiva (MDI) in pazienti con diabete sia di tipo 1 che di tipo 2. Agli studi inclusi vengono imputati seri bias che ne compromettono la validità interna. Il rapporto conclude che il trattamento di elezione per pazienti con diabete di tipo 1, sia adulti che bambini, rimane quello con MDI, che le pompe per l'insulina dovrebbero essere prescritte ad un gruppo limitato e selezionato di pazienti con diabete di tipo 1 e raccomandano la definizione di criteri condivisi per tale selezione.

Il rapporto del NICE – UK - pubblicato nel 2010 (Cummins 2010) include 16 RCT su pazienti con diabete di tipo 1 o 2, 48 studi osservazionali, 6 studi su pazienti in gravidanza e 4 revisioni sistematiche. Gli autori evidenziano che la maggior parte dei trial randomizzati includono pochi pazienti e sono di breve durata e che mancano tuttora studi di buona qualità metodologica. Data la limitatezza dei dati provenienti dagli studi randomizzati, gli autori concludono sulla base degli studi osservazionali che solamente nei pazienti con diabete di tipo 1 le pompe per l'insulina offrono alcuni vantaggi rispetto all'MDI, quali un miglior controllo glicemico (fortemente dipendente dal livello di HbA1c iniziale), minori problemi relativi all'ipoglicemia e guadagno nella qualità di vita, soprattutto in termini di flessibilità di stile di vita. Non sono stati riscontrati vantaggi per le donne con diabete di tipo 1 in gravidanza, né per pazienti con diabete di tipo 2.

I risultati favorevoli all'uso le pompe per l'insulina derivano solo dagli studi osservazionali – principalmente serie di casi – che, come sottolineano gli autori, presentano seri bias e includono tipologie di pazienti altamente selezionate rispetto alla pratica clinica.

Linee-Guida per la pratica clinica

Sono state selezionate sette linee-guida (AMD 2010, SIGN 2010, VA/DoD 2010, AACE 2011, ADA 2011, CDA 2008, Wisconsin 2011).

Tre linee-guida (AMD 2010, SIGN 2010, VA/DoD 2010) concordano nel limitare l'uso delle pompe per l'infusione continua sottocutanea di insulina in soggetti giovani/adulti con diabete mellito di tipo 1 qualora i target glicemici desiderati non vengano raggiunti attraverso il trattamento insulinico multi-iniettivo standard oppure qualora tali livelli siano raggiunti causando episodi ipoglicemici disabilitanti. La linea-guida AMD del 2010 considera specificamente anche i pazienti in età pediatrica consigliando l'uso dell'infusione continua alle medesime condizioni dei pazienti adulti o qualora il dispositivo faciliti la gestione della terapia. Le rimanenti quattro linee guida (AACE 2011, ADA 2011, CDA 2008, Wisconsin 2011) pongono l'uso delle pompe come alternativa al trattamento multi-iniettivo in pazienti adulti e pediatrici (CDA 2008) con diabete mellito di tipo 1 riservandone l'uso a soggetti motivati e addestrati (AACE 2011, Wisconsin 2011).

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 l'uso dell'infusione continua sottocutanea di insulina è espressamente non raccomandata dalla linea guida VA/DoD 2010 mentre viene esplicitamente raccomandata in caso di insulinopenia dalla linea-guida AACE 2011.



DISPOSITIVI PER IL MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA (CGM)

Rapporti di HTA

Sono stati selezionati e inclusi tre rapporti di HTA: CTAF 2009, WA HTA 2011, OHTAS 2011.

Il rapporto prodotto dal California Technology Assessment Forum (CTAF 2009) analizza 22 studi (11 RCT e 11 studi osservazionali) sull'efficacia dei sistemi di monitoraggio continuo nei pazienti con diabete di tipo 1 e conclude che i dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio non presentano i requisiti necessari di sicurezza, efficacia e miglioramento degli esiti clinici per la gestione del diabete mellito in bambini, adolescenti, giovani adulti e donne in gravidanza. Uno studio clinico randomizzato con numerosi pazienti dimostra benefici solo negli adulti di età superiore ai 25 anni.

Il rapporto della Washington State Health Authority (WA HTA 2011) ha valutato gli studi che confrontano l'automonitoraggio glicemico con il monitoraggio continuo associato ad automonitoraggio. Le conclusioni sono che le evidenze disponibili non sono sufficienti per attribuire a questi dispositivi un ruolo specifico in quanto non traspare un miglioramento nel controllo del glucosio clinicamente rilevante e non sono noti gli effetti su esiti clinici a lungo termine. Anche il rapporto dell'Ontario Medical Advisory Secretariat (OHTAS 2011) confronta l'automonitoraggio glicemico con il monitoraggio continuo associato ad automonitoraggio e include due studi clinici randomizzati con più di 100 pazienti con diabete di tipo 1. Non sono stati reperiti studi che includano pazienti con diabete di tipo 2, né studi di costo efficacia. Il rapporto conclude che evidenze di moderata qualità metodologica dimostrano che i sistemi di monitoraggio continuo associati all'automonitoraggio non sono più efficaci del solo automonitoraggio nel ridurre il livello di emoglobina glicata (HbA1c) e gli episodi di ipoglicemia.

Infine sono state reperite anche due revisioni sistematiche prodotte dall'agenzia catalana di Health Technology Assessment – Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS). La prima (AIAQS 2010a) confronta i dispositivi per il monitoraggio continuo in tempo reale (rt-CGM) con l'automonitoraggio in pazienti con diabete di tipo 1 e include 14 studi randomizzati e 2 studi osservazionali. Il rapporto conclude che le evidenze disponibili mostrano che i sistemi rt-CGM sono efficaci negli adulti, mentre nei bambini necessitano di particolari condizioni. Gli autori sottolineano che l'efficacia dei sistemi è fortemente legata alla motivazione del paziente ed alla capacità di buona gestione del diabete di tipo 1.

La seconda revisione (AIAQS 2010b) valuta esplicitamente e solamente i sistemi prodotti dalla Medtronic-MiniMed per i pazienti con diabete di tipo 1. Le conclusioni sono che poche evidenze di buona qualità dimostrano una riduzione nei livelli di glucosio, mentre le evidenze sulla riduzione di episodi di iper – ipoglicemia sono di bassa qualità. Inoltre non è possibile formulare conclusioni sull'efficacia dei dispositivi per i pazienti pediatrici e mancano le evidenze relative alle donne in gravidanza.

Linee-Guida per la pratica clinica

Sono state incluse sei linee guida: AACE 2011, ADA 2011, AMD 2010, CDA 2008, SIGN 2010, Wisconsin 2011. Tre linee guida (AACE 2011, ADA 2011, AMD 2010) concordano nel ritenere utile l'uso di dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio in soggetti giovani/adulti con diabete mellito di tipo 1 per ridurre i livelli di HbA1c e gli episodi di ipoglicemia. Due delle stesse linee guida (ADA 2011, AMD 2010) li considerano utili anche in pazienti pediatrici, pur riconoscendo la scarsità di prove a riguardo. Un secondo gruppo di linee guida (CDA 2008, SIGN 2010) enfatizza invece la scarsità di dati relativi al monitoraggio continuo del glucosio, pur raccomandando le autorità sanitarie a verificarne l'utilità nel breve periodo. Un'ultima linea guida espressamente non ne raccomanda l'uso (Wisconsin 2011).

Nessuna delle linee-guida precedenti si esprime sull'uso di dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

SISTEMI SEMI-INTEGRATI (SAP)

Un rapporto di HTA sull'utilizzo dei sistemi semi-integrati nei pazienti pediatrici prodotto da Agenas e la rete italiana di HTA (RIHTA) è in fase di stampa.

Nessuna linea guida si esprime a riguardo dell'uso dei sistemi semi-integrati in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2.

EVIDENZE DISPONIBILI E RISULTATI

Ricerca bibliografica

La metodologia dello Short-Report - per garantire la caratteristica di rapidità della valutazione delle tecnologie emergenti - prevede primariamente l'identificazione di revisioni sistematiche aggiornate e di buona qualità. La ricerca di ulteriori studi primari è effettuata solo in caso di assenza di revisioni sistematiche di buona qualità. Nel presente documento la quantità e qualità della letteratura secondaria disponibile ha permesso di non ricercare la letteratura primaria, esaustivamente sintetizzata nella precedente.



La ricerca di revisioni sistematiche sulle principali banche dati (PubMed, Embase, Cochrane Library) è stata effettuata utilizzando come parole chiave la descrizione della patologia e delle tecnologie. È stata individuata la più recente revisione sistematica, prodotta dall'agenzia governativa statunitense AHRQ (Yeh 2012) che include – con aggiornamento al febbraio 2012 - gli studi primari inclusi nelle precedenti revisioni sistematiche. La revisione considera le pompe insuliniche, i dispositivi per il monitoraggio glicemico continuo ed i sistemi semi-integrati. La qualità metodologica di questa revisione è risultata buona secondo lo strumento di valutazione AMSTAR (AMSTAR 2007).

N° e tipo di studi

Data la completezza dei quesiti considerati e l'aggiornamento della ricerca bibliografica, le evidenze qui di seguito riportate si basano sui risultati della revisione sistematica di Yeh (Yeh 2012). Tale revisione include 33 trial randomizzati controllati; di questi, 19 confrontano l'infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) con il trattamento insulinico multi-iniettivo standard (MDI), 10 confrontano il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) con l'automonitoraggio glicemico (SMBG), 4 confrontano il dispositivo semi-integrato (SAP) con il trattamento multi-iniettivo (MDI) e automonitoraggio (SMBG). Gli studi inclusi hanno per la maggior parte dimensioni campionarie ridotte (mediana: 72, range: 12-485), breve durata di follow-up (massimo 52 settimane) e includono principalmente pazienti adulti con scarsa rappresentanza di età pediatrica e senile. Gli esiti studiati sono di breve periodo e in parte surrogati, quali il controllo glicemico (differenza media di HbA1c e tempo di iperglicemia), il numero di episodi ipoglicemici, i parametri corporei, la qualità di vita; in nessun caso vengono valutati esiti clinici di complicanze micro- o macrovascolari. La maggior parte degli studi inclusi è stata giudicata con un rischio di bias alto o intermedio. In particolare, trattandosi sempre di studi in aperto, gli esiti soggettivi (ad es. la qualità di vita) sono suscettibili di bias di performance.

Infine, secondo gli autori della revisione, i risultati sono trasferibili solo a centri diabetologici altamente specializzati e a pazienti fortemente motivati.

Risultati

Le misure di esito, riportate nella seguente sezione, sono – quando possibile - valori medi meta-analitici, secondo il calcolo degli autori della revisione sistematica (Yeh 2012).

PERFORMANCE TECNICA / SICUREZZA

Le complicanze specifiche di terapia con CSII comprendono le infezioni del sito di infusione, il blocco del tubo della cannula e il malfunzionamento della pompa. Gli studi non riportano dati a riguardo ma solo annotazioni di tipo narrativo.

Per i sistemi CGM vengono riportati solo episodi di irritazione cutanea.

I dati sugli eventi avversi, quali l'ipoglicemia, sono riportati nel paragrafo dedicato all'efficacia.

EFFICACIA

Infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) versus terapia multi-iniettiva (MDI)

Nei pazienti pediatrici con diabete mellito di tipo 1 (7 studi, 238 soggetti) non si rileva una differenza statisticamente significativa nella riduzione di HbA1c tra i due gruppi di trattamento (differenza media pari a -0.10%, IC 95% tra -0.48% e 0.27%). Non vi sono differenze riguardanti la variazione di peso corporeo, la qualità di vita globale (dato non riportato quantitativamente) e gli episodi di ipoglicemia severa (rapporto del tasso di incidenza pari a 0.99, IC 95% tra 0.57 e 1.71 – dati da 5 studi, 168 soggetti). Non vi sono dati sufficienti per stabilire una differenza dell'incidenza di episodi iperglicemici.

Nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 1 (8 studi di cui 4 disponibili per la meta-analisi, 170 soggetti) si rileva una differenza statisticamente significativa di riduzione di HbA1c tra i due gruppi (differenza media pari a -0.30%, IC 95% tra -0.58% e -0.02%). Tale risultato è stato giudicato clinicamente non significativo dagli autori della revisione sistematica - in quanto inferiore al miglioramento atteso di -0.50% - e basato su un'ampia eterogeneità di risultati. In particolare, un solo studio presentava un ampio miglioramento dell'HbA1c in quanto i pazienti partivano da livelli basali particolarmente elevati (superiori al 9%). Non vi sono differenze riguardanti gli episodi iperglicemici, la variazione di peso corporeo e gli episodi di ipoglicemia severa (OR pari a 0.69, IC 95% tra 0.24 e 1.94 – dati da 3 studi, 143 soggetti). La qualità di vita globale è risultata lievemente migliore nel gruppo infusione continua (dato non riportato quantitativamente).

Nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 (4 studi, 338 soggetti) non si rileva una differenza statisticamente significativa di riduzione di HbA1c tra i 2 gruppi (differenza media pari a -0.18%, IC 95% tra -0.43% e 0.08%). Non vi sono differenze riguardanti la variazione di peso corporeo e gli episodi di ipoglicemia severa (RR pari a 0.76, IC 95% tra 0.26 e 2.19 – dati da 3 studi, non riportato il numero di pazienti). Non vi sono dati sufficienti per stabilire una differenza di episodi iperglicemici e di qualità di vita globale.



Monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM) versus automonitoraggio pluri-quotidiano (SMBG)

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 (10 studi, 1068 soggetti, sia di età pediatrica che adulti) si rileva una differenza statisticamente significativa nella riduzione di HbA1c tra i 2 gruppi (differenza media pari a -0.26%, IC 95% tra -0.33% e -0.19%) e una riduzione statisticamente significativa del tempo passato in condizione di iperglicemia (-68.65 minuti/die, IC 95% tra -101.17 e -35.96). Il risultato riguardante l'HbA1c è stato giudicato clinicamente non significativo dagli autori della revisione sistematica - in quanto inferiore al miglioramento atteso di -0.50% - e basato su un'ampia eterogeneità di risultati. Tale eterogeneità è spiegata in parte dalla differente aderenza dei pazienti all'utilizzo del monitoraggio continuo nei vari studi. Non vi sono differenze riguardanti la qualità di vita globale e gli episodi di ipoglicemia severa (OR pari a 0.88, IC 95% tra 0.53 e 1.46 - dati da 9 studi, 1232 soggetti).

Sistema semi-integrato (SAP) versus terapia multi-iniettiva e automonitoraggio pluri-quotidiano (MDI + SMBG)

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 (4 studi, 600 soggetti, sia di età pediatrica che adulti) si rileva una differenza statisticamente e clinicamente significativa nella riduzione di HbA1c tra i due gruppi (differenza media pari a -0.68%, IC 95% tra -0.81% e -0.54%) e una riduzione statisticamente significativa del tempo passato in condizione di iperglicemia ($p < 0.001$, differenza media non riportata). Il risultato riguardante l'HbA1c presenta una certa eterogeneità di stime e fonda la media finale principalmente sui risultati di uno studio che rappresenta circa l'80% di pazienti di questo gruppo. Non vi sono differenze riguardanti la variazione di peso corporeo e di episodi di ipoglicemia severa tra i due gruppi (RR pari a 1.2, IC 95% tra 0.7 e 2.3 - dati riportati solo per 1 studio di 485 soggetti). Non vi sono dati sufficienti per stabilire una differenza di qualità di vita globale. Gli studi sono stati condotti adottando un solo tipo di dispositivo (MiniMed Paradigm REALTime Revel System, Medtronic, Northridge, California).

COSTI

Pompe per l'infusione continua di insulina (CSII)

I dati del rapporto di HTA del NICE-UK sui costi delle pompe per insulina riportano un range di costo di 2.375-2.750 £ (3.027-3.504 €) con una garanzia di quattro anni e 500 £ aggiuntive per un'estensione di 2 anni della garanzia. Il range di costo annuo del materiale consumabile è di 1.773-2.060 £ (2.421-2.625 €) (Cummins 2010). Gli autori riportano che l'incremento del costo annuo per paziente nella gestione della terapia del diabete con pompe per CSII rispetto alla terapia MDI è di 1.700 £ (2.200 €).

Dai dati preliminari di una survey effettuata nel 2012 nei centri diabetologici della Regione Emilia-Romagna (dati di 4 centri su 11) risulta che il costo medio delle pompe per insulina (senza distinzione se pompa, CSII, o sistema semi-integrato, SAP) è di 5.653 € (range: 5.444-5.847 €) e il costo medio annuo del materiale consumabile è di 3.233 € (range: 2.784-3.737 €).

Sistemi di monitoraggio continuo della glicemia (CGM)

I dati del rapporto di Horizon Scanning dell'Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN) del 2006 (ANZHSN 2006) riportano i seguenti costi dei dispositivi di monitoraggio continuo della glicemia in commercio in Nuova Zelanda e in Australia. Il dispositivo della Medtronic Australasia costa 5.800 dollari australiani (4.670 €) e la scatola di 4 o 10 sensori 300-700 dollari australiani (240-563 €) mentre quello della Medica Pacifica costa 8.000 dollari neozelandesi (5.100 €) e ogni sensore 78 dollari neozelandesi (circa 50 €).

IMPATTO IPOTIZZATO

Aspetti clinici

L'impatto clinico inizialmente ipotizzato di miglior controllo della glicemia da parte dei dispositivi medici innovativi per il diabete con conseguente riduzione, a lungo termine, dei danni micro- e macrovascolari dovuti a iperglicemie prolungate non trova al momento conferma nelle evidenze disponibili.

Aspetti economici

L'utilizzo di queste tecnologie porterebbe ad un costo aggiuntivo nella gestione del paziente diabetico la cui entità è fortemente dipendente dalla numerosità dei pazienti candidati al loro uso. Al momento non esistono criteri univoci e condivisi per l'identificazione della tipologia di paziente con diabete insulino-dipendente che potrebbe beneficiare di un utilizzo di tali dispositivi e quindi l'impatto economico della loro adozione non è stimabile.



Aspetti organizzativi

L'utilizzo sia delle pompe insuliniche che dei dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia necessitano di personale appositamente addestrato che sia in grado di istruire pazienti e/o caregivers sia sull'impiego di tali dispositivi che sulla loro gestione periodica (ad es. ricalibrazione del glucometro) e straordinaria (ad es. occlusione dell'ago-cannula). L'uso di tali dispositivi deve essere pertanto riservato solo a centri diabetologici altamente specializzati e rientrare in un articolato programma della gestione del paziente diabetico.

Aspetti etico-sociali

L'utilizzo di dispositivi ad elevato contenuto tecnologico potrebbe far positivamente presupporre un minore coinvolgimento del paziente nella gestione della propria malattia. Tuttavia, i dispositivi attuali richiedono comunque un intervento attivo da parte del paziente e/o del caregiver, ad esempio nella ricalibrazione più volte al giorno del glucometro sulla base dei valori della glicemia riscontrati mediante SMBG e nella modulazione della somministrazione di insulina in caso di pasti, malattie o attività fisica. Inoltre, il dover indossare costantemente un dispositivo può accentuare la percezione della malattia sia nel paziente sia nelle persone che lo circondano divenendo potenzialmente fonte di disagio soprattutto tra bambini e adolescenti.

STUDI IN CORSO

Dalla banca dati www.clinicaltrials.gov (consultata in data 27 settembre 2012) risultano i seguenti studi clinici randomizzati in corso.

Pompe per l'infusione continua di insulina (CSII)

Studio	Pazienti	Disegno di studio	Esiti primari	Termine studio
NCT01616784	Diabete di tipo 1 adulti (n=280)	RCT CSII vs MDI	HbA1c a 24 mesi	Maggio 2015
NCT00357890	Diabete di tipo 1, età 12-17 anni (n=12)	RCT CSII vs MDI	HbA1c a 24 mesi	Dicembre 2013
NCT01574508	Diabete di tipo 2, età 25-65 anni (n=120)	RCT CSII vs MDI	HbA1c a 12 mesi Albumina glicata a 12 mesi	Dicembre 2013
NCT00574405	Diabete di tipo 1, età 8-18 anni (n=24)	RCT CSII vs MDI	Mixed-meal-stimulated Peak C-peptide Value	Completato
NCT00942318	Diabete di tipo 2 adulti (n=52)	RCT CSII vs MDI	HbA1c a 12 mesi	Febbraio 2012 (reclutamento ancora in corso)
NCT00360984	Diabete di tipo 1 adulti, (n=21)	RCT CSII vs MDI	Ipoglicemia severa	Completato
NCT01182493	Diabete di tipo 2, età 30-75 anni (n=400)	RCT CSII vs MDI	HbA1c a 6 mesi	Giugno 2013
NCT01338922	Diabete di tipo 1, età 6-16 anni (n=272)	RCT CSII vs MDI	Qualità della vita a 6 mesi	Giugno 2013

Sistemi di monitoraggio continuo della glicemia (CGM)

Studio	Pazienti	Disegno di studio	Esiti primari	Termine studio
NCT01175408	Diabete di tipo 2, età 25/70 anni (n=100)	RCT Intermed Based CGMS vs SMBG	HbA1c a 6 mesi	Febbraio 2012
NCT01509157	Diabete di tipo 1, età 4-24 anni (n=40)	RCT rt-Remote Monitoring System vs CGMS	Tempo trascorso in ipoglicemia a 4 settimane Ansia genitoriale di ipoglicemia a 4 settimane	Maggio 2013
NCT01614262	Diabete di tipo 2, età 18-70 anni (n=90)	RCT CGM vs SMBG	HbA1c a 187 giorni	Dicembre 2013
NCT01586065	Diabete di tipo 1, età 12-18 anni (n=26)	RCT CGM vs SMBG	HbA1c a 6 mesi	Giugno 2013
NCT00875290	Diabete di tipo 1, età 3 mesi - 3 anni (n=40)	RCT rt-CGM + CSII vs CSII	HbA1c a 12 mesi	Novembre 2014
NCT00945659	Diabete di tipo 1, età 11-16 anni (n=150)	RCT CGM vs SMBG	HbA1c a 6 mesi	Novembre 2013
NCT00441129	Diabete di tipo 1, età 2-65 anni (n=120)	RCT CGM vs SMBG + CSII	HbA1c a 6 mesi	Ottobre 2007 (esito sconosciuto)



Sistemi semi-integrati (SAP)

Studio	Pazienti	Disegno di studio	Esiti primari	Termine studio
NCT01454700	Diabete di tipo 1, adulti (n=80)	RCT SAP vs MDI	Albuminuria	Dicembre 2014
NCT01677546	Diabete di tipo 1, età 7-18 anni (n=156)	RCT SAP vs CSII	HbA1c a 24 mesi	Luglio 2012 (completato)

Sono inoltre stati individuati 7 studi clinici randomizzati in corso che valutano l'efficacia dei sistemi di pancreas artificiale (closed-loop systems).

AUTORIZZAZIONE

I dati raccolti dal "Repertorio dei dispositivi medici" del Ministero della Salute indicano:

- 7 produttori e 17 tipi di pompe CSII o sistemi SAP,
- 4 produttori e 5 tipi di dispositivi per CGM.

Tutti i sistemi SAP, le pompe per CSII e i dispositivi per il CGM hanno il marchio CE (ovvero la certificazione che il prodotto soddisfa i requisiti essenziali richiesti dalla normativa della Comunità Europea).

Delle 17 pompe per CSII o sistemi SAP, 13 hanno una notifica 510(k) pre-commercializzazione (premarket notification 510(k)) che costituisce il requisito richiesto dalla FDA per i dispositivi di classe II. Solo uno ha un'approvazione pre-commercializzazione (pre-market approval, PMA) che è richiesta dall'FDA per dispositivi di classe III o ad alto rischio. I tre rimanenti non hanno nessuna delle due certificazioni richieste dall'FDA.

DIFFUSIONE / PREVISIONI DI DIFFUSIONE

In assenza di criteri espliciti per la selezione dei pazienti candidati al trattamento è impossibile stimare/predire la diffusione dei dispositivi medici innovativi per il diabete. Al momento in Italia essi vengono proposti ai pazienti su base individuale ed è difficile identificare sia gli utilizzatori che i prescrittori. In futuro, il nuovo sistema informativo regionale per il monitoraggio dei flussi dei dispositivi medici (DiMe) dovrebbe permettere di quantificarne e tracciarne l'uso corrente.

SINTESI

Le linee-guida internazionali e i rapporti di Health Technology Assessment concordano nel rilevare la mancanza di evidenze robuste in supporto all'utilizzo dei dispositivi per l'infusione continua della terapia insulinica, dei dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia e dei sistemi semi-integrati. Concordano inoltre nel consigliarne un utilizzo limitato e conseguente alla definizione di criteri espliciti e condivisi di selezione dei pazienti.

I risultati della più recente revisione sistematica di buona qualità di trial controllati randomizzati evidenziano che tali studi presentano per la maggior parte dimensioni campionarie ridotte, breve durata (massimo 52 settimane), valutano esiti clinici a breve termine (controllo glicemico, episodi ipoglicemici, parametri corporei, qualità di vita) e in nessun caso misurano esiti clinici di complicanze micro- o macrovascolari. Per quel che riguarda i pazienti con diabete mellito di tipo 1, le pompe per l'infusione continua di insulina (CSII) mostrano una lieve differenza di HbA1c – giudicata clinicamente non rilevante - e di qualità di vita globale solo nei pazienti adulti. I dati a breve termine sui sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) in popolazioni miste di pazienti adulti e pediatriche con diabete mellito di tipo 1 mostrano una differenza statisticamente significativa – ma giudicata clinicamente non rilevante - di HbA1c e tempo di iperglicemia a favore del monitoraggio continuo rispetto all'automonitoraggio. Infine i dati a breve termine su pazienti adulti e pediatriche con diabete mellito di tipo 1 trattati con i sistemi semi-integrati (SAP) mostrano una differenza statisticamente significativa – e clinicamente rilevante - dei parametri di compenso glicemico (HbA1c, tempo di iperglicemia) a favore del sistema integrato.

Per quel che riguarda i pazienti con diabete mellito di tipo 2, vi sono dati di letteratura che evidenziano la mancanza di efficacia delle pompe per l'infusione continua di insulina mentre non esistono dati di letteratura sull'utilizzo dei sistemi di monitoraggio continuo del glucosio e dei sistemi semi-integrati.

Vi sono numerosi studi in corso, alcuni con casistiche significative ma quasi tutti sono di breve durata e valutano solamente esiti intermedi.

L'impatto clinico di miglioramento degli esiti micro- e macrovascolari a lungo termine del diabete non trova pertanto conferma nei dati di letteratura attualmente disponibili. Inoltre non sono al momento condivisi criteri per l'individuazione di quei pazienti diabetici che potrebbero maggiormente beneficiare dell'utilizzo di questi dispositivi.



REFERENCES

- AACE 2011 - American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practise for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr. Pract.* 2011;17(Suppl 2).
- ADA 2011 - American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1).
- AIAQS 2011a - Solans M, Kotzeva A, Almazán A. Sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AIAQS núm. 2010/06.
- AIAQS 2011b - Solans M, Kotzeva A, Almazán C. Sistemes de monitoratge continu de glucosa de Medtronic-Minimed a pacients amb diabetis mellitus de tipus 1 i gestacional: eficàcia i seguretat. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.
- AMD 2010 - Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
- Arno 2007 - Osservatorio Arno Diabete. 2007. Analisi di dieci anni di prescrizioni. Rapporto 2007 - Volume XI Collana Rapporti ARNO CINECA - SISS - Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità.
- AMSTAR 2007 - Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15;7:10
- CDA 2008 - Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32(suppl 1):S1-S201.
- CTAF 2011 – Karliner L. Continuous Glucose Monitoring Devices for Patients with Diabees Mellitus on Insulin. California Technology Assessment Forum. 2009
- Cummins 2010 - Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, Waugh N. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation.
- Diabetes Outreach 2009 - Diabetes Manual: A guide to diabetes management, 7th Ed. September 2009 registration study. *The Lancet.* 2009; 373(9680):2027-33.
- Dossier 179/2009 - Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna - Analisi empirica attraverso dati amministrativi(2005-2007) Agenzia Sanitaria e Sociale regionale, 2009
- HSAC 2008 - Campbell S, Suebwongpat A, Standfield L, Weston A. Systematic review update and economic evaluation for the New Zealand setting: Subcutaneous insulin pump therapy. *HSAC Report* 2008; 1(3).
- ISTAT 2011 - http://www3.istat.it/dati/catalogo/20111216_00/PDF/cap3.pdf
- NICE 2008 - NICE Clinical Guideline. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE CG 63/2008 (<http://www.nice.org.uk/CG063>).
- NICE 2011-NICE Technology Appraisal Guidance 151. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Issue date: July 2008. Review date: February 2011 (<http://www.nice.org.uk/TA151>).
- OHTAS 2011 - Medical Advisory Secretariat. Continuous glucose monitoring for patients with diabetes: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser [Internet].* 2011 July; 11(4) 1-29.
- Shaw 2009 - Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):4-14. Epub 2009 Nov 6.
- SIGN 2010 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010.
- VA/DoD 2010 - Department of Veterans Affairs (VA) and The Department of Defense (DoD). management of diabetes mellitus. VA/DoD Clinical Practise Guidelines. 2010.
- WA HTA 2011 - Glucose Monitoring: Self-monitoring in individuals with insulin dependent diabetes, 18 years of age or under. WA Health Technology Assessment Program – HTA. 2011
- Wisconsin 2011 - Wisconsin Diabetes Prevention and Control Program. Wisconsin Diabetes Mellitus Essential Care Guidelines. 2011 (<http://www.dhs.wisconsin.gov/publications/P4/P49356.pdf>)
- Yeh 2012 - Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-347.

Osservatorio regionale per l'innovazione

Agenzia sanitaria e sociale regionale

RESPONSABILE
Luciana Ballini

COLLABORANO

Maria Camerlingo
Susanna Maltoni
Antonella Negro
Fabio Trimaglio
Luca Vignatelli

La riproduzione per uso non commerciale è autorizzata a condizione che si indichi la fonte da cui è tratta, la data e il nome dell'autore/traduttore e nessun cambiamento venga apportato al testo riprodotto

Grafica
Giulia Guerzoni
ggguerzoni@gmail.com
Bologna

Il presente documento va citato come:

S. Maltoni, A. Negro, F. Trimaglio, L. Vignatelli, L. Ballini. Dispositivi medici innovativi nella gestione del diabete - *Short Report n. 6* - Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia-Romagna. Bologna, Ottobre 2012