



DISPOSITIVI MEDICI INNOVATIVI PER LA GESTIONE DEL DIABETE

AGGIORNAMENTO DELLO SHORT REPORT NUMERO 6.

n. 7

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 5 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>, ultimo accesso 22/5/2014).

Uso

- terapeutico
- 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 pazienti (bambini, adolescenti o adulti) con diabete mellito di tipo 1 e 2

- 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

Maggio 2014

A CURA DI



ORI
Osservatorio
regionale
per l'innovazione

v.le Aldo Moro 21 - BOLOGNA
tel 051 527 7450 - 7451
fax 051 527 7053
asrdigen@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 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 migliorando

il controllo glicemico e 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-SID 2014) e viene effettuato almeno 3-4 volte al giorno. 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. La strumentazione e il materiale necessari per la misurazione sono: lancetta pungi dito, striscia reattiva e glucometro (Cummins 2010).

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-SID 2014). Anche in questo caso è indicato l'automonitoraggio glicemico più volte in una giornata (AMD-SID 2014).

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.

L'uso dei sistemi per il monitoraggio continuo dovrebbe migliorare il controllo glicemico e/o ridurre gli episodi di ipoglicemia (AMD 2010).

L'uso del sistema semi-integrato (SAP) è proposto come alternative all'uso di MDI e SBGM, a quello di CSII e SBGM o di MDI e CGM.



COSA DICONO I RAPPORTI DI HTA E LE LINEE GUIDA DEGLI ULTIMI 7 ANNI

È stata effettuata una ricerca sistematica di rapporti di Health Technology Assessment (HTA) e di Horizon Scanning (HS) sull'efficacia e sicurezza dei microinfusori per l'infusione continua sottocutanea di insulina e dei sistemi di monitoraggio continuo del glucosio. È stata inoltre effettuata una ricerca sistematica 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, i limiti applicati, i criteri di inclusione ed esclusione degli studi, il metodo di valutazione della qualità degli studi.

Data la recente introduzione dei dispositivi nella pratica clinica, vengono riportate solo le conclusioni dei documenti pubblicati negli ultimi 7 anni (dal 2008 a maggio 2014).

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 raccomandando 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, sulla base degli studi osservazionali, concludono 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 tredici linee-guida sulla gestione del diabete e di buona qualità.

Sette (ADA 2014, AMD-SID 2014, APEG-ADS 2011, CDA 2013, NICE 2010, OSTEBA 2012, SIGN 2010) includono raccomandazioni per l'uso delle CSII in bambini ed adolescenti con diabete di tipo 1, otto (ADA 2014, APEG-ADS 2011, CDA 2013, NICE 2010, OSTEBA 2012, SIGN 2010, Va/Dod 2010) negli adulti con diabete di tipo 1, tre (AMD-SID 201, APEG-ADS 2011, OSTEBA 2012) in donne diabetiche in gravidanza e due (ICSI 2012, Va/Dod 2010) in pazienti con diabete di tipo 2.

Su sette LG che considerano l'uso delle pompe insuliniche nei bambini ed adolescenti con diabete di tipo 1, due (ADA 2014, CDA 2013) le raccomandano come alternativa alla terapia insulinica standard. Tuttavia le restanti 5 LG (APEG-ADS 2011, NICE 2010, OSTEBA 2012, SIGN 2012) ne raccomandano l'uso solo in pazienti selezionati che non riescono a raggiungere i target glicemici con la terapia insulinica standard e/o con episodi di ipoglicemia e solo in individui (o nei loro caregiver) fortemente motivati. La LG del SIGN specifica che "la pompa di insulina è raccomandata per quei pazienti che richiedono livelli basali di insulina molto bassi (come i neonati e i bimbi molto piccoli), per i quali anche piccole dosi di insulina basale possono provocare ipoglicemia" (SIGN 2010).

L'uso delle pompe insuliniche in pazienti adulti con diabete di tipo 1 è raccomandato come alternativa alla terapia insulinica standard da due delle otto LG incluse (ADA 2014, CDA 2013). Le rimanenti sei LG (AMD-SID 2014, APEG-ADS 2011, NICE 2010, OSTEBA 2012, SIGN 2010, Va/Dod 2010) ne raccomandano invece l'uso in pazienti che non raggiungono i target glicemici con la terapia insulinica tradizionale e/o che presentano episodi di ipoglicemia e in individui (o nei loro caregiver) fortemente motivati.



La forza delle raccomandazioni riportata dalle LG è eterogenea, variando da “forte” a “debole”. La qualità delle evidenze a supporto alle raccomandazioni, varia da elevata (high) a molto bassa (very low) per i bambini e gli adolescenti con diabete di tipo 1 e da alta a moderata per gli adulti con diabete di tipo 1.

L'uso delle pompe insuliniche in donne diabetiche in gravidanza è stato preso in considerazione da tre LG (AMD-SID 201, APEG-ADS 2011, OSTEBA 2012). APEG-ADS 2011 non fornisce alcuna raccomandazione specifica ma suggerisce che le donne gravide (e idealmente anche prima di rimanere incinte) potrebbero beneficiare dall'uso delle pompe insuliniche. OSTEBA 2012 raccomanda l'uso delle pompe quando l'uso della terapia insulinica tradizionale non permetta di raggiungere i target glicemici specifici e sia accompagnato da alcuni fattori specifici quali la difficoltà di affrontare episodi di ipoglicemia o una diminuita qualità di vita. Queste raccomandazioni sono supportate dal consenso di un panel di esperti. AMD-SID 2014 indica le pompe insuliniche come un'alternativa alla terapia insulinica tradizionale. **Nessuna LG prende in considerazione l'uso della pompa insulinica nel diabete gestazionale.**

Delle due LG (ICSI 2012, Va/Dod 2010) che forniscono raccomandazioni sull'uso delle pompe insuliniche in pazienti con diabete di tipo 2 e già trattati con insulina, VA/Dod non ne raccomanda l'uso, mentre ICSI 2012 ne evidenzia i potenziali benefici in quei pazienti che siano interessati ad una gestione più intensiva della glicemia, desiderino maggiore flessibilità nella terapia e che vengano considerati idonei (in termini di comprensione del funzionamento, responsabilizzazione, autocura e motivazione) all'uso della pompa da parte di uno specialista diabetologo.

Per il rapporto comparativo sulle raccomandazioni delle tredici LG incluse si prega di fare riferimento a Vignatelli 2014 (in press).

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, sia perché non sono emersi miglioramenti clinicamente rilevanti nel controllo del glucosio, sia perché 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 tredici LG di buona qualità. Cinque (ADA 2014, AMD-SID 2014, APEG-ADS 2011, NICE 2010, OSTEBA 2012) includono raccomandazioni sull'uso del CGM in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1, quattro (ADA 2014, AMD-SID 2014, APEG-ADS 2011, OSTEBA 2012) includono raccomandazioni sul suo utilizzo in pazienti adulti con diabete di tipo 1 e due (AMD-SID 2014, SIGN 2010) in donne con diabete di tipo 1 in gravidanza.



Nessuna delle LG include fornisce raccomandazioni sull'uso del CGM in donne con diabete gestazionale o pazienti con diabete di tipo 1.

Tre LG (ADA 2014, APEG-ADS 2011, NICE 2010) su cinque raccomandano di limitare l'uso dei sistemi per il CGM a bambini ed adolescenti con diabete di tipo 1, con una buona adesione al trattamento e un rischio elevato di ipo- o iperglicemia. AMD-SID (AMD-SID 2014) giudica utile il dispositivo - a patto che vi sia una buona compliance a lungo termine - per raggiungere i livelli target di HbA1c e ridurre le ipoglicemie. Infine OSTEBA (OSTEBA 2012) riconosce l'utilità del monitoraggio continuo del glucosio per migliorare o mantenere il controllo glicemico in pazienti motivati ed addestrati, ma formula una raccomandazione negativa relativamente al suo uso universale.

La forza delle raccomandazioni riportata dalle LG con raccomandazioni positive all'uso del CGM è "debole" (weak, qualità delle evidenze che va da alta a molto bassa); d'altra parte la raccomandazione negativa di OSTEBA è "forte" (strong).

Quattro LG prendono in considerazione l'uso del CGM in pazienti adulti con diabete di tipo 1 (ADA 2014, AMD-SID 2014, APEG-ADS 2011, OSTEBA 2012). Due (ADA 2014, APEG-ADS 2010) su quattro raccomandano il suo utilizzo solo se può essere garantita una buona adesione al trattamento e in caso di rischio elevato di ipoglicemia. AMD-SID (AMD-SID 2014) considera utile l'associazione di CGM e terapia insulinica intensiva per ridurre i livelli di HbA1c in pazienti maggiori di 25 anni di età. Infine la LG OSTEBA (OSTEBA 2012) riconosce l'utilità del monitoraggio continuo del glucosio nei pazienti adulti, per migliorare o mantenere i livelli glicemici desiderati in pazienti motivati ed addestrati ma formula una raccomandazione negativa sul suo utilizzo universale.

La forza delle raccomandazioni riportate dalle LG con raccomandazioni positive sull'uso del CGM è inconsistente/eterogenea poiché si va da "forte" a "debole" con la qualità delle evidenze che varia da elevata a molto bassa); d'altra parte la raccomandazione negativa di OSTEBA (OSTEBA 2012) è "forte".

L'uso del CGM in gravidanza è preso in considerazione solo da due documenti (AMD-SID 2014, SIGN 2010): AMD-SID raccomanda il suo utilizzo - in aggiunta all'automonitoraggio della glicemia (SBGM) - in donne selezionate con diabete di tipo 1 inconsapevoli delle ipoglicemie; SIGN (SIGN 2010) dichiara che l'uso dei sistemi per il CGM in generale può essere preso in considerazione in donne gravide con diabete di tipo 1 o 2.

Nessuna delle LG incluse formula raccomandazioni sull'uso di CGM in donne con diabete gestazionale o in pazienti con diabete di tipo 2.

Per il rapporto comparativo sulle raccomandazioni delle tredici LG incluse si prega di fare riferimento a Vignatelli 2014 (in press).

SISTEMI SEMI-INTEGRATI (SAP)

Rapporti di HTA

E' stato selezionato un rapporto di HTA pubblicato nel 2012 sull'utilizzo dei sistemi semi-integrati (SAP) in bambini ed adolescenti (Lo Scalzo 2012). Il rapporto di HTA ha incluso solo due RCT in aperto (STAR-3, Hermanides 2011), per un totale di 568 pazienti (adulti e bambini), che hanno confrontato l'efficacia del SAP verso MDI associata a SBGM nella riduzione dei livelli di HbA1c e nel miglioramento dell'incidenza delle ipoglicemie e della chetoacidosi.

Gli autori del rapporto di HTA evidenziano la mancanza di dati sia sulle complicanze del diabete (come retinopatia, danno renale, complicanze cardiovascolari) a breve e a lungo termine sia sulla qualità di vita ed evidenziano la necessità di dati di buona qualità (per tipo di studio e per stratificazione per gruppi di età) sui sistemi semi-integrati.

Linee-guida per la pratica clinica

Solo due delle tredici LG incluse (ADA 2014, AMD-SID 2014) contengono raccomandazioni sull'utilizzo del SAP: il documento prodotto da AMD-SID (AMD-SID 2014) si focalizza sui bambini ed adolescenti con diabete di tipo 1 mentre la LG di ADA (ADA 2014) contempla tutti i pazienti - adulti e bambini - con diabete di tipo 1. ADA (ADA 2014) afferma che l'uso del SAP può essere preso in considerazione per i pazienti con diabete di tipo 1 che presentano frequenti ipoglicemie notturne e/o inconsapevolezza delle ipoglicemie (raccomandazione senza grading). Il secondo documento (AMD-SID 2014) riporta che l'uso del SAP in bambini ed adolescenti con diabete di tipo 1 riduce l'incidenza cumulative di ipoglicemia grave e moderata senza modificare i livelli di HbA1c (forza della raccomandazione: "debole", qualità delle evidenze elevate).

Nessuna LG riporta raccomandazioni sull'uso di SAP nelle donne diabetiche in gravidanza, in donne con diabete gestazionale e in pazienti con diabete di tipo 2.

Per il rapporto comparativo sulle raccomandazioni delle tredici LG incluse si prega di fare riferimento a Vignatelli 2014 (in press).



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). La ricerca bibliografica di studi primari pubblicati dopo la revisione sistematica di Yeh ed aggiornata a febbraio 2014 ha portato all'inclusione di quattro ulteriori studi primari (Battelino 2012, Riveline 2012, Secher 2013, Tildesley 2013).

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.

L'aggiornamento della letteratura effettuato nel febbraio 2014 ha portato al reperimento e all'inclusione di quattro ulteriori studi (Battelino 2012, Riveline 2012, Secher 2013, Tildesley 2013). Gli studi valutano tutti dispositivi per il CGM real-time (rt-CGM) verso l'automonitoraggio (SBGM). Due RCT (Battelino 2012, Riveline 2012), di cui uno (Battelino 2012) con un disegno cross-over, hanno incluso in totale 331 pazienti adulti e bambini/adolescenti con diabete di tipo 1, randomizzati a rt-CGM o SBGM per 12 mesi. Il terzo RCT (Tildesley 2013) ha valutato l'uso del rt-CGM verso SBGM in 50 pazienti con diabete di tipo 2 (durata dello studio: 6 mesi) e l'ultimo studio (Secher 2013) l'uso intermittente di rt-CGM (3-6 giorni alla settimana nelle settimane 8, 12, 21, 27 e 33) in aggiunta al SMBG in donne gravide con diabete di tipo 1 e 2.

Esito primario di tutti gli studi è il livello di HbA1c tranne che in Secher 2013 nel quale l'esito primario era costituito dal numero di bambini grandi per età gestazionale (large-for-gestational-age) anche se il livello di HbA1c fa parte comunque degli esiti dello studio.

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 miglioramento rilevante 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 bambini 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).

Due dei quattro studi aggiuntivi (Battelino 2012, Riveline 2012) sono stati utili per aggiornare i dati meta-analitici sull'efficacia del rt-CGM verso SBGM nella riduzione di livelli di HbA1c forniti dalla revisione sistematica di Yeh. Includendo i risultati dei due studi aggiuntivi e combinandoli con quelli forniti dagli studi inclusi da Yeh, il risultato relativo alla differenza dei livelli di HbA1c tra i due gruppi di pazienti rimane statisticamente significativo a favore del gruppo trattato con rt-CGM (mean difference: -0.33%, IC95%:-0.38%; -0.27%); la differenza tuttavia non raggiunge ancora lo 0,50% giudicato dagli Autori della revisione sistematica come il valore minimo per avere una significatività dal punto di vista clinico.

Gli altri due studi inclusi dall'aggiornamento della letteratura suggeriscono che il rt-CGM non migliora significativamente i livelli di HbA1c se confrontato con SBGM sia in pazienti con diabete di tipo 2 (Tildesley 2013) sia in pazienti gravide con diabete di tipo 1 o 2 (Secher 2013).

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 bambini 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 30 Maggio 2014) risultano i seguenti studi clinici randomizzati in corso. Alcuni degli studi che seguono sono classificati come completati ma i risultati non sono ancora stati pubblicati.

Pompe per l'infusione continua di insulina (CSII)

Codice studio	Pazienti	Disegno di studio	Esiti primari	Termine dello studio	Stato dello studio
Tipo 1 DM					
NCT00468754	Diabete tipo 1, età: 18-60 anni (n=50)	RCT crossover CSII vs MDI	Variabilità glicemica definita dalla deviazione standard della glicemia media [osservazione: 4 mesi]	Maggio 2005 (aggiornamento gennaio 2014)	Completato, nessuno studio pubblicato
Tipo 2 DM					
NCT00942318	Diabete mellito tipo 2, età: >18 anni (n=52)	RCT CSII vs MDI	HbA1c [osservazione: 12 mesi]	Febbraio 2013	Completato, nessun risultato disponibile
NCT01889914	Diabete tipo 2, paziente con trattamento insulinico basal-bolus per almeno 6 mesi, età: >18 anni (n=60)	RCT CSII vs MDI	Variazione dalla baseline dell'insulina-resistenza [osservazione: all'inizio dello studio e dopo sei mesi]	Settembre 2015	Reclutamento in corso
NCT01182493	Diabete tipo 2, età: 30-75 anni (n=400)	RCT CSII vs MDI	Differenza in HbA1c all'interno del gruppo, nel confronto tra CSII e MDI [osservazione: 6 mesi]	Settembre 2014	Reclutamento in corso
NCT02048189	Diabete tipo 2, età: >18 anni (n=60)	RCT CSII vs MDI	Misurazione mista di secrezione di insulina e di insulina-resistenza [osservazione: 6 mesi dall'inizio del trattamento]	Marzo 2015	Reclutamento in corso
Gravidanza					
NCT02064023	Donne in gravidanza con diabete tipo 1/2, età: >19 anni (n=160)	RCT CSII vs MDI	Esito ostetrico/perinatale composito [osservazione: fino a 42 settimane]	Gennaio 2017	Reclutamento non ancora avviato

Dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM)

Codice studio	Pazienti	Disegno di studio	Esiti primari	Termine dello studio	Stato dello studio
Tipo 1 DM					
NCT00949221	Diabete tipo 1, età: 2-18 anni (n=150)	RCT rt-CGM (2 strategie) VS SBGM	Confrontare gli effetti di 2 strategie di monitoraggio continuo del glucosio in tempo reale vs il convenzionale automonitoraggio glicemico quotidiano (SMBG), sull'emoglobina glicata = HbA1c misurata all'inizio dello studio, 3, 6, 9, 12 mesi [osservazione: 1 anno]	Luglio 2012	Completato, nessuno studio pubblicato
NCT01586065	Diabete tipo 1, età: 12-18 anni (n=26)	RCT rt-CGM VS SBGM	HbA1c [periodo di osservazione: 6 mesi]	Agosto 2013	Stato sconosciuto
NCT01083433	Diabete tipo 1, età: 10-18 anni (n=62)	RCT rt-CGM + terapia comportamentale VS rt-CGM VS SBGM	HbA1c [osservazione: 4 mesi]	Ottobre 2011	Completato, nessuno studio pubblicato
NCT01787903	Diabete mellito tipo 1, pazienti con ridotta consapevolezza di ipoglicemia, età: 18-70 anni (n=52)	RCT, cross-over rt-CGM vs SBGM	Tempo trascorso nell'intervallo di normalità (euglicemia) [osservazione: 45 settimane]	Settembre 2015	Reclutamento in corso
NCT02092051	Diabete tipo 1, età: >18 anni (n=120)	RCT, cross-over rt-CGM vs SBGM	Differenze nell' HbA1c tra la 26esima e la 69esima settimana [osservazione: 26- 69 settimane]	Dicembre 2015	Reclutamento in corso

cont.



Codice studio	Pazienti	Disegno di studio	Esiti primari	Termine dello studio	Stato dello studio
Tipo 2 DM					
NCT01237301	Diabete tipo 2, età media 59 anni (n=124)	RCT rt-CGM vs SMBG	Variazione percentuale della HbA1c [periodo di osservazione: 2 settimane dall'inizio dello studio fino a 18]	Agosto 2013	Ha risultati relativi a HbA1c: CGM: -1.12 ± 1.07 SBGM: -0.82 ± 0.12
NCT01072565	Diabete tipo 2, età: 18-75 anni (n=91)	RCT SBMG+ rt-CGM vs SBGM	Valutazione dell'efficacia del SBMG per le decisioni cliniche relative alla gestione del diabete di tipo 2. [osservazione: 3, 6 e 9 mesi]	Gennaio 2012	Completato nessun risultato
NCT01614262	Diabete tipo 2, età: 18-70 anni (n=90)	RCT rt-CGM vs SBGM	Variazioni di HbA1c con il monitoraggio intensivo periodico CGM vs monitoraggio tradizionale [osservazione: all'inizio dello studio e dopo 187 giorni]	Settembre 2014	In corso, ma reclutamento non ancora iniziato
NCT02082184	Diabete tipo 2, età: >18 years (n=210)	RCT rt-CGM VS SBGM	HbA1c a 6 mesi [osservazione: 194 giorni dall'inizio dello studio]	Giugno 2015	Reclutamento in corso
Gravidanza					
NCT01788527	Donne in gravidanza (o che stanno pianificando una gravidanza) con diabete tipo 1, età: 18-40 (n=318)	RCT rt-CGM VS SBGM	Controllo della glicemia nel gruppo delle donne non ancora in gravidanza [osservazione: 24 settimane o al concepimento] Controllo glicemico nel gruppo delle donne in gravidanza [osservazione 34 settimane di gestazione]	Dicembre 2015	Reclutamento in corso

Sistemi semi-integrati (SAP)

Codice studio	Pazienti	Disegno di studio	Esiti primari	Termine dello studio	Stato dello studio
NCT01677546	Diabete tipo 1, età: 7-18 anni (n=156)	RCT SAP vs CSII	HbA1c [periodo di osservazione: 3 mesi]	Luglio 2012	Completato, nessuno studio pubblicato
NCT01295788	Diabete tipo 1, età: 5-18 anni (n=144)	RCT, inizio contemporaneo di rt-CGM e CSII VS CSII e inizio differito (dopo 6 mesi) di rt-CGM	Aderenza al CGM (ore per settimana) [osservazione: 1 anno]	Gennaio 2015	In corso ma reclutamento non ancora iniziato
NCT01454700	Diabete tipo 1, età: 18-75 anni (n=80)	RCT SAP vs MDI + SBGM	Differenza nella variazione di escrezione urinaria di albumina, dall'inizio alla fine dello studio (12 mesi) [osservazione: 12 mesi]	Dicembre 2014	Reclutamento in corso

Sistemi totalmente integrati (Closed-Loop - CL- systems, pancreas artificiale - AP-)

Codice studio	Pazienti	Disegno di studio	Esiti primari	Termine dello studio	Stato dello studio
Condizioni di vita standard (o simili)					
NCT02105324	Diabete tipo 1, età: 6-11 anni (n=24)	RCT, crossover, closed-loop biormonale* VS CSII campo estivo	<ul style="list-style-type: none"> Media dei valori di glucosio CGM in 2-5 giorni come stabilito da DexCom G4 Platinum, rilevati nel pancreas bionico e nel braccio di confronto Frazione di tempo con glicemia <60 mg/dl durante 2-5 giorni come stabilito dal DexCom G4 Platinum, dati CGM rilevati nel pancreas bionico e nel braccio di confronto [periodo di osservazione: 1 settimana] Cambiamento di peso corporeo in ciascun braccio di studio [periodo di osservazione: 1 settimana] 	Agosto 2014	Reclutamento non ancora iniziato
NCT01873066	Diabete tipo 1, età: 10-18 anni (n=12)	RCT crossover, 24H/7d closed-loop VS SAP domicilio	Tempo impiegato nel raggiungimento dell'intervallo di riferimento del glucosio: da 3.9 a 10.0 mmol/l, basato sul monitoraggio continuo subcutaneo del glucosio (CGM) rettificato per errore del sensore [periodo di osservazione a casa: 7 giorni]	Maggio 2014	Reclutamento non ancora aperto

* insulina e glucagone



Codice studio	Pazienti	Disegno di studio	Esiti primari	Termine dello studio	Stato dello studio
Condizioni di vita standard (o simili)					
NCT01221467	Diabete tipo 1, età: 12-18 anni (n=15)	RCT, crossover, uso notturno del closed-loop VS CGM domicilio	Efficacia dell'esito primario [periodo di osservazione: almeno 7 notti di CGM complete (da mezzanotte alle 7:30)]	Marzo 2013	Completato, nessuno studio pubblicato
NCT01726829	Diabete tipo 1 età: 10-65 anni (n=75)	RCT, crossover, uso notturno del closed-loop VS SAP domicilio	<ul style="list-style-type: none"> Tempo trascorso con il sensore di livello del glucosio inferiore a 70mg/dl [periodo di osservazione: 44 giorni] Percentuali delle notti in cui il livello glicemico medio rilevato dal sensore era tra 90-140 mg/dl [periodo di osservazione: visita finale (giorno 44)] 	Dicembre 2014	In corso, ma reclutamento non ancora iniziato
NCT01778348	Diabete tipo 1, età: 6-18 anni (n=24)	RCT, crossover, uso notturno del closed-loop VS SAP domicilio	Tempo trascorso durante la notte nei valori di riferimento del glucosio (3.9 to 8.0 mmol/l), rilevato dal monitoraggio continuo subcutaneo (CGM) [periodo di osservazione a casa: 3 mesi]	Maggio 2015	Reclutamento in corso
NCT01833988	Diabete tipo 1, età: 12-20 anni (n=32)	RCT, crossover, uso notturno del closed-loop VS CSII campo estivo	<ul style="list-style-type: none"> Differenza media di glucosio nel sangue tra il periodo closed-loop e quello open-loop, come stabilito dalle misurazioni programmate HemoCue, con media equamente distribuita tra ore diurne e notturne [periodo di osservazione: 1 settimana] Differenza in percentuale tra closed-loop and open-loop del precedente sottinsieme di valori di glicemia inferiori 70 mg/dl [periodo di osservazione: 1 settimana] 	Dicembre 2014	In corso, ma reclutamento non ancora iniziato
NCT01666028	Diabete tipo 1, età: >18 anni (n=18)	RCT crossover, uso continuo del closed-loop (24h/7d) VS SAP domicilio	Tempo trascorso nei valori di riferimento del glucosio da 3.9 a 10.0 mmol/l basati sul monitoraggio continuo subcutaneo (CGM) rettificato per errore del sensore [periodo di osservazione a casa: 7 giorni]	Novembre 2013	In corso, ma reclutamento non ancora iniziato
NCT01961622	Diabete tipo 1, età: >18 anni (n=30)	RCT crossover, uso continuo del closed-loop (24h/7d) VS SAP domicilio	Tempo trascorso nei valori di riferimento del glucosio da 3.9 a 10.0 mmol/l basati sul monitoraggio continuo subcutaneo [periodo di osservazione: 90 giorni]	Dicembre 2015	Reclutamento in corso
NCT01440140	Diabete tipo 1, età: 18-65 anni (n=24)	RCT, crossover, uso notturno del closed-loop VS SAP domicilio	Percentuale di CGM nei valori di riferimento (3.9 - 8.0 mmol/l). [periodo di osservazione: 4 settimane]	Gennaio 2014	Completato

* insulina e glucagone

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,
- 5 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).

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 a supporto dell'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. Una ricerca della letteratura effettuata per individuare gli studi primari (RCTs) pubblicati dopo la pubblicazione della revisione sistematica ha portato all'inclusione di quattro ulteriori RCTs, che valutano tutti i sistemi per rt-CGM in diverse popolazioni di pazienti.

Per quel che riguarda le pompe per l'infusione continua di insulina (CSII), la letteratura disponibile mostra una lieve differenza nei livelli di HbA1c - che tuttavia non è considerata significativa dal punto di vista clinico - e nella qualità di vita (QOL) complessiva dei pazienti con diabete di tipo 1, mentre nessuna differenza, sia nei parametri glicemici che nella QOL, è stata rilevata per i pazienti pediatrici con diabete di tipo 1 e per quelli adulti con diabete di tipo 2.

I dati sui sistemi per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM), ricavati da studi caratterizzati da popolazioni miste (bambini/adolescenti e adulti) di pazienti con diabete di tipo 1 e da brevi periodi di osservazione, mostrano una differenza statisticamente significativa - che tuttavia viene considerata non significativa dal punto di vista clinico - nei parametri glicemici (HbA1c, tempo in iperglicemia) a favore dei sistemi per il CGM rispetto all'automonitoraggio della glicemia (SBGM). Due studi hanno preso in considerazione l'uso del monitoraggio continuo del glucosio real-time (rt-CGM) in pazienti con diabete di tipo 2 ed in donne gravide con diabete di tipo 1 o 2, senza dimostrare nessuna differenza statisticamente significativa rispetto a SBGM.

Infine, i dati ricavati da quattro studi, mostrano che, durante un breve periodo di osservazione, l'utilizzo dei sistemi semi-integrati in popolazioni miste di pazienti pediatrici e adulti con diabete di tipo 1, produce una differenza statisticamente significativa nei livelli di HbA1c e tempo speso in iperglicemia a favore del SAP. Sono assenti dati relativi all'uso di SAP in pazienti con diabete di tipo 2.

Vi sono numerosi studi in corso, alcuni con casistiche significative ma quasi tutti sono di breve durata e valutano esiti intermedi. Le informazioni sugli studi in corso evidenziano come la ricerca si stia orientando verso la valutazione dei sistemi completamente integrati, suggerendo una diminuzione di interesse da parte dell'industria, verso la produzione di robuste evidenze scientifiche e di dati definitivi sulle pompe per l'infusione continua di insulina. Tenendo in considerazione questo andamento nella ricerca attuale non verranno più effettuati aggiornamenti della letteratura riguardante le pompe per l'infusione continua di insulina.

Un interesse da parte del mondo della ricerca per i dispositivi per il monitoraggio continuo in tempo reale del glucosio è ancora presente e pertanto la letteratura ad essi inerente verrà monitorata.

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



REFERENCES

Clinical practice guidelines

AAP 2013 - Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 2013; 131:364-382.

ADA 2014 - ADA. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1.

AMD-SID 2014 - AMD-SID 2014. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. www.standarditaliani.it

APEG-ADS 2011- Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J et al. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. 2011.

CDA 2013 - Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (Suppl 1):S1-S212.

HAS 2013 - HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013. Haute Autorité de Santé.

ICSI 2012 - ICSI. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. 2012. Institute for Clinical Systems Improvement.

NICE 2009 - NICE. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2009.

NICE 2010 - NICE. Clinical Guideline 15 Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2010. NICE.

NHMRC 2009 - Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. National Evidenced Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. 2009. Diabetes Australia and the NHMRC

OSTEBA 2012 - OSTEBA. Clinical Practice Guideline for Diabetes Mellitus Type 1. 2012.

SIGN 2010. SIGN. Management of diabetes. 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Va/DoD 2010 - VA/DoD. Clinical Practice Guideline for the Management of Diabetes Mellitus. 2010.

HTA reports

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.

CTAF 2011 – Karliner L. Continuous Glucose Monitoring Devices for Patients with Diabetes 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.

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).

Lo Scalzo 2012 - Lo Scalzo A, Lenzi L, Chiarolla E, Maltoni S, Negro A, Ballini L, Casino D, Ghedi A, Pace N, Scondotto S, Sassano S, Trimaglio F, Vignatelli L, Cerbo M HTA report: new devices for the management of glycaemia in young diabetics, Rome, September 2012

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.

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.



Other references

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

Battelino 2012 - Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2012 Dec;55(12):3155-62.

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

ISTAT 2011 - http://www3.istat.it/dati/catalogo/20111216_00/PDF/cap3.pdf

Riveline 2013 - Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A, Tubiana-Rufi N, Sulmont V, Catargi B, Lukas C, Radermecker RP, Thivolet C, Moreau F, Benhamou PY, Guerci B, Leguerrier AM, Millot L, Sachon C, Charpentier G, Hanaire H; EVADIAC Sensor Study Group. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. Diabetes Care. 2012 May;35(5):965-71.

Secher 2013 - Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2013 Jul;36(7):1877-83. doi: 10.2337/dc12-2360.

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.

Tildesley 2013 - Tildesley HD, Wright AM, Chan JH, Mazanderani AB, Ross SA, Tildesley HG, Lee AM, Tang TS, White AS. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. Can J Diabetes. 2013 Oct;37(5):305-8.

Vignatelli 2014 - Vignatelli L, Trimaglio F, Camerlingo MC, Maltoni S, Ballini L. Dispositivi per l'infusione continua della terapia insulinica (CSII), il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e sistemi semi-integrati (SAP) nel diabete mellito tipo 1 e tipo 2: sintesi comparativa delle raccomandazioni delle linee guida internazionali. 2014, Osservatorio regionale per l'innovazione, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale – Regione Emilia-Romagna (*in press*).

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

Questo documento va citato come:

S. Maltoni, A. Negro, F. Trimaglio, L. Vignatelli, L. Ballini. Dispositivi medici innovativi nella gestione del diabete - Short Report n. 7 - Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia-Romagna. Bologna, Settembre 2014