

Commento congiunto AMD, SID, SIEDP al documento

A cura del Gruppo di Studio Tecnologie e Diabete

“HTA report: new devices for the management of glycaemia in young diabetics”

Recentemente l’Age.Na.S. (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali) ha pubblicato un report HTA (Health Technology Assessment) sull’uso dei devices innovativi per la gestione del diabete nei bambini e negli adolescenti. In particolare, la tecnologia oggetto del report è la “Sensor Augmented Pump (SAP)”, risultante dalla integrazione di due tecnologie preesistenti: la pompa ad infusione continua di insulina (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) e i sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (CGM, continuous glucose monitoring).

L’indagine ha preso in considerazione HTA reports, Horizon Scanning, review sistematiche prodotte e le principali linee guida per il trattamento delle persone con diabete tipo 1. E’ stata inoltre eseguita una revisione sistematica della letteratura disponibile sino all’aprile 2012 relativa alla SAP, focalizzandosi sull’utilizzo della stessa nella fascia di età <18 anni.

Le conclusioni di questa indagine sono state:

- 1) non è ancora chiaramente dimostrato che la SAP sia un’alternativa più efficace e sicura della MDI nella popolazione in esame, né che ne migliori la qualità della vita;
- 2) c’è necessità di studi più attendibili con un maggior numero di pazienti,
- 3) è necessario identificare quali pazienti con diabete di tipo 1 tra gli 0-18 anni possono beneficiare di più di tale terapia.

Anche se queste conclusioni generali possono essere condivisibili, alcuni aspetti meritano ulteriori considerazioni.

Osservazioni generali

Evidenza in letteratura

GTD (Gruppo di Studio Italiano Intersocietario “Tecnologia e Diabete”)

Coordinatore: Daniela Bruttomesso

Gruppo di Coordinamento: Riccardo Bonfanti, Lutgarda Bozzetto, Vincenzo Di Blasi, Andrea Corsi, Angela Girelli, Claudio Cobelli, Dario Iafusco, Luigi Laviola, Giuseppe Lepore, Ivana Rabbone

Past coordinatore in staff: Giorgio Grassi

La SAP è una tecnologia di recente sviluppo pertanto, la relativa “scarsità” di evidenze in favore della sua efficacia non è da considerarsi un fattore limitante o negativo.

Numerosità campionaria

Pur riconoscendo che le dimensioni dei campioni degli studi, riguardanti tutte le tecnologie valutate, sono limitate, va sottolineato che si tratta di dispositivi applicabili ad una popolazione ben selezionata e quindi relativamente esigua, in particolare per quanto riguarda CGM e SAP.

Studi RCT o Osservazionali

Quasi tutti i reports e le linee guida considerati nell’analisi raccomandano di applicare CSII/CGM/SAP a pazienti “correttamente selezionati”. Nel caso di dispositivi la cui efficacia è in buona parte legata alla corretta selezione dei candidati, gli studi randomizzati e controllati (RCT), che valutano pazienti non necessariamente eleggibili per l’uso di una tecnologia, possono non rappresentare la metodologia più adeguata. Al contrario, dovrebbero essere per lo meno presi in considerazione studi di tipo osservazionale che valutino pazienti correttamente selezionati. Molti di questi studi, fra l’altro citati nei vari report, hanno dimostrato, nei pazienti in terapia con microinfusore tradizionale o con CGM o con SAP, un significativo miglioramento dell’HbA1c con concomitante riduzione delle ipoglicemie gravi.

Impatto a lungo termine delle tecnologie

Il documento enfatizza la mancanza di evidenze per quanto concerne la riduzione delle complicanze micro e macro-vascolari. Il report HTA, però, si è focalizzato sull’uso di SAP nelle persone con diabete di età < 18 anni, nei quali rara è l’insorgenza di complicanze croniche. Inoltre, come già affermato, la SAP è una tecnologia di recente introduzione per cui gli studi di follow-up a lungo termine non sono ancora disponibili. Peraltro la letteratura è concorde nell’evidenziare come la riduzione dell’emoglobina glicata correli direttamente con la riduzione del rischio di insorgenza/progressione delle complicanze croniche. SAP è risultata non solo più efficace della MDI nel ridurre HbA1c, ma anche in grado di permettere ad un maggior numero di pazienti il raggiungimento del target glicemico. Si sottolinea infine, come tutti gli HS e HTA riportati nello short report analizzino le fonti primarie solo fino al settembre 2010.

Osservazioni specifiche per capitoli

Capitolo 4: “Clinical effectiveness and safety”

GTD (Gruppo di Studio Italiano Intersocietario “Tecnologia e Diabete”)

Coordinatore: Daniela Bruttomesso

Gruppo di Coordinamento: Riccardo Bonfanti, Lutgarda Bozzetto, Vincenzo Di Blasi, Andrea Corsi, Angela Girelli, Claudio Cobelli, Dario Iafusco, Luigi Laviola, Giuseppe Lepore, Ivana Rabbone

Past coordinatore in staff: Giorgio Grassi

Nella **prima parte** il report ha revisionato la letteratura relativa a efficacia e sicurezza di CSII e CGM .

L'analisi dei dati dimostra che, nei pazienti con diabete mellito di tipo 1, la CSII , rispetto alla terapia multi-iniettiva, riduce i valori di HbA1c e il rischio di ipoglicemia. La riduzione della HbA1c è tanto maggiore quanto peggiore è il controllo in corso di terapia multi-iniettiva. Tutte le linee guida valutate sottolineano che i risultati della terapia con CSII sono inscindibili da un'accurata selezione dei pazienti, una scrupolosa e continua educazione dei pazienti e la presenza di team specialistici dedicati.

Per quanto riguarda il CGM, gli studi considerati nel report sembrano non dimostrarne una superiorità rispetto al SMBG nell'ottimizzare il controllo glicemico nella popolazione pediatrica. Peraltro, una recente meta-analisi, esclusa dal report (Pickup, BMJ 2011), nella quale sono analizzati 6 studi randomizzati controllati che valutavano l'efficacia clinica del real-time CGM rispetto al SMBG nei giovani e adulti con tipo 1, ha dimostrato che rispetto al SBGM, il CGM si associa ad una significativa riduzione dei valori di HbA1c (circa 0.3%), che risultava maggiore in chi aveva valori di HbA1c di partenza più elevati (fino a 0,9 per HbA1c 10% di base) o in chi ricorreva più frequentemente a CGM (-0.15% per ogni giornata d'uso).

Una riduzione della HbA1c 0,3 punti percentuali potrebbe essere considerata di relativo impatto clinico, ma la maggiore riduzione in chi ha un peggiore controllo glicemico e/o in chi usa più frequentemente il sensore è degna di massima considerazione. Queste osservazioni trovano riscontro nella letteratura. Mauraus (2013) e Yeh (2012) hanno riportato un significativo calo di HbA1c con CGM rispetto a SMBG, riduzione che risultava proporzionale alla durata di utilizzo dello stesso.

Ancora una volta quindi l'efficacia della tecnologia in questione più che dallo strumento deriva dal tipo di paziente che lo usa. Quindi, più che minimizzarne gli effetti positivi del CGM, sembra opportuno enfatizzare la necessità di selezionare in modo appropriato il paziente. Con questa conclusione concordano la maggior parte delle linee guida citate dal report e le linee guida /review in seguito pubblicate (Evadiac 2012, Mauras 2013).

Nella **seconda parte** del report, gli autori si propongono di valutare l'efficacia e la sicurezza della SAP rispetto alla terapia MDI associata a rilevazioni puntiformi della glicemia in bambini e adolescenti affetti da diabete tipo 1.

Gli autori hanno incluso nella loro valutazione solo 2 studi RCT: 1) lo studio STAR-3 che ha arruolato 156 bambini e adolescenti e 389 adulti e 2) lo studio Hermenidas 2011 che ha valutato solo 89 adulti. Nonostante i vantaggi espliciti in termini di riduzione dell'emoglobina glicata e del numero di ipoglicemie severe nei pazienti in terapia con SAP rispetto a quelli in MDI, la principale

conclusione del report è che al momento attuale non è disponibile evidenza clinica che dimostri il vantaggio di SAP rispetto ad MDI in termini di risultati clinici e qualità di vita.

Effettivamente gli studi disponibili sono pochi, ma, come già ricordato, SAP è una tecnologia “giovane”. Ciononostante, i due studi presi in considerazione, sono di rilievo scientifico ben superiore a quello che il report farebbe trasparire e il giudizio di bassa qualità attribuito dagli autori del report è basato principalmente su un ipotetico rischio di influenza da parte dello sponsor e sul fatto che si tratti di studi in aperto.

Lo studio STAR-3 è comunque stato pubblicato sulla più prestigiosa rivista di medicina (New England Journal of Medicine), estremamente rigorosa in termini di politiche editoriali. Il gruppo di studio che ha condotto la sperimentazione include tutti i massimi esponenti della diabetologia americana, tra cui anche il past-president della American Diabetes Association (ADA).

Si considerano gli studi RCT in doppio cieco come il gold-standard per assicurare la maggiore qualità possibile dell’evidenza prodotta. Pertanto, il disegno in aperto degli studi citati è stato considerato come elemento di minore qualità. In realtà, nel caso delle sperimentazioni con dispositivo medico quale la SAP, il “cieco” non è applicabile per ovvie ragioni tecniche ed etiche, mentre sono stati salvaguardati stringenti criteri di randomizzazione e controllo.

Altro punto di debolezza attribuito a questi studi è la dimensione ridotta del campione. Anche questa osservazione appare non adeguata, perché, come già riportato, proprio la natura della terapia con device e la necessità di una attenta selezione del paziente “ideale” impone numeri che non possono essere quelli della sperimentazione del farmaco.

È indubbio che non vi siano, al momento, evidenze sulla riduzione delle complicanze a lungo termine ma SAP è una tecnologia “giovane” per la quale non è ancora possibile usufruire di follow-up a lungo termine. Tuttavia, è importante porre l’accento su come la letteratura abbia più volte affermato come l’insorgenza delle complicanze croniche sia fortemente dipendente dal controllo glicemico (espresso in termini di HbA1c). SAP è risultata più efficace della MDI nella riduzione della HbA1c e nell’aumento della percentuale di pazienti che raggiungono il buon controllo.

Va infine ricordata come vi siano elementi di difficile misurazione anche in studi RCT che invece possono rappresentare una motivazione clinica per l’impiego di SAP, CSII o CGM soprattutto in alcuni momenti dell’età pediatrica (pre-scolare e scolare):

a) CSII e SAP sono gli unici strumenti che oggi rendono possibile la gestione della terapia insulinica in ambiente extra-domestico, scuola materna, ambiente scolastico in generale, campi sportivi, eventi conviviali ecc.... In tali ambiti, se l’unica soluzione possibile fosse la MDI, la presenza di persona esperta (personale sanitario, genitore o persona ad hoc istruita) dovrebbe essere sempre presente. Gli insegnanti non possono e spesso non vogliono supportare i piccoli pazienti

all'iniezione dell'insulina e non sempre è possibile attivare l'assistenza domiciliare integrata e ovviamente non è possibile delegare a terzi non opportunamente riconosciuti. Questa condizione deve essere considerata nei bimbi che non sono in grado di autogestire la propria terapia e sempre per età < 6 anni;

b) nei bambini con età inferiore a 6 anni il riconoscimento della sintomatologia ipoglicemica può essere difficile. In tale età il bimbo non riesce ad associare il sintomo alla ipoglicemia incombente. Ciò rende necessario un ricorso molto frequente all'autocontrollo glicemico domiciliare con numero di raccolta di sangue capillare > 8-10 volte nel corso della giornata. Soprattutto nelle ore notturne quando spetta ai genitori controllare 2-3 volte i valori glicemici, la possibilità di disporre della SAP o CGM permette di diminuire il numero di prelievi capillari, garantire un più stabile controllo glicemico, offrire sollievo al paziente in età pediatrica e tranquillità maggiore ai suoi genitori;

c) sotto i due anni in ogni caso la terapia con insulina basale è oggi possibile solo con insulina NPH. L'uso degli analoghi dell'insulina ad azione prolungata è, in questo momento, "off label". L'insulina NPH è un'insulina ad assorbimento erratico, caratterizzata da picco di assorbimento 6 ore dopo la somministrazione e si associa a un elevato rischio di ipoglicemia rispetto agli analoghi ad azione lenta. I dati di confronto CSII con MDI basata su NPH sono molto convincenti a favore della prima. Non sono invece disponibili dati di SAP rispetto a MDI con NPH o con gli stessi analoghi a azione prolungata. CSII e/o SAP diventano in questi bambini uniche possibili quando si possa ricorrere a terapia con insulina NPH.

Capitolo 5: "Epidemiological background and context analysis in some Italian regions"

In questo capitolo viene trattata una parte generale sull'epidemiologia del diabete e una seconda parte particolare che riguarda la situazione in 3 regioni (Emilia Romagna, Basilicata e Sicilia) e 1a provincia autonoma (Trento).

Nella **parte generale** l'Italia viene citata come non partecipante allo studio Eurodiab, notizia non vera in quanto nella pubblicazione iniziale figuravano Lombardia, Lazio, Sardegna e Sicilia Orientale (Green A et al, Lancet 1992).

A nostro parere i dati di incidenza nelle regioni considerate sembrano sovrastimati. Nella raccolta dati manca la valutazione di una fonte secondaria di controllo per cui, probabilmente, sono stati selezionati come affetti da diabete tipo 1 anche soggetti con diabete di tipo 2, con diabete monogenico e non autoimmune insulino-trattati. Questo errore ha portato alla conclusione che i pazienti con diabete tipo 1 con età <18 anni rappresentano il 2-4% del totale dei "tipi 1" selezionati, dato evidentemente non realistico.

Questi dati non possono essere utilizzati come denominatore per calcolare le complicanze acute e croniche che vengono conseguentemente distorte. I dati delle complicanze acute, infatti, non sono in linea con l'atteso e l'esperienza clinica. La frequenza di chetoacidosi diabetica viene calcolata attorno al 5% (Emilia, Sicilia, Basilicata) ma è stridente la differenza con la provincia di Trento dove un registro la definisce pari a 0,6-2%. Difficile trarre conclusioni per quanto riguarda il "coma" e il "diabete non controllato". Come spiegare che il 3-7% dei ricoveri sono causati da "diabete non controllato", quando non viene definito cosa si intende per "scarso controllo"?

Si ritiene che non sia sufficientemente "standardizzato" il metodo di raccolta e la presentazione dei dati inerenti l'utilizzo della SAP nei centri coinvolti. Sono molteplici le variabili che possono influenzare le risposte e agevolarne l'interpretazione (es: assetto tecnologico e strumentale del centro, multidisciplinarietà dell'équipe, esperienza nell'utilizzo delle tecnologie, numerosità del bacino di utenza etc).

Si ritiene che, contrariamente a quanto asserito nel documento, le regioni considerate nell'esame non possano essere considerate del tutto rappresentative dello scenario nazionale soprattutto perché mancano le casistiche di regioni in cui sono presenti centri di diabetologia che accolgono un elevatissimo numero di pazienti e in cui si concentra la maggiore esperienza di utilizzo delle tecnologie in quest'ambito.

Capitolo 6: "Patients' view and preferences"

Il capitolo 6 si propone di valutare analiticamente gli effetti della SAP sugli aspetti psico-sociali, sulla qualità della vita e sulle opinioni dei pazienti e/o delle loro famiglie. La popolazione di riferimento è costituita da bambini/adolescenti di età 0-18 anni con diabete tipo 1. Poiché gli studi comparativi sulla SAP sono limitati, il report ha valutato la letteratura sul confronto tra MDI e CSII.

L'analisi è stata condotta in modo analitico e ben strutturato. Tuttavia, alcune considerazioni sono doverose:

1. gli Autori sottolineano la relativa scarsità di studi affidabili e numericamente significativi e la conseguente necessità di ulteriore ricerca clinica di buona qualità. Il commento conclusivo è solo "debolmente" positivo nei confronti dei sistemi infusivi. Di contro si potrebbe sottolineare come, pur con i limiti degli studi al momento disponibili, non si è mai registrato un peggioramento della Qualità di vita (QoL) o un aumento degli indicatori di stress dei pazienti e/o delle loro famiglie; anzi, in quasi tutti gli studi gli indicatori di miglioramento sono tendenzialmente o significativamente maggiori con terapia infusiva rispetto a quella iniettiva.
2. In particolare, laddove siano stati valutati separatamente gli indicatori della qualità della vita nei pazienti e nei genitori, gli indicatori di stress delle famiglie sono spesso migliorati. Questo è

legato naturalmente all'età relativamente bassa dei pazienti nella gran parte degli studi selezionati, ma è certamente un indicatore fortemente positivo.

3. Sebbene gli indicatori considerati nel capitolo siano parametri “non-clinici”, non si può dimenticare che una componente significativa del benessere psicologico dei pazienti e delle loro famiglie deriva dal miglioramento del compenso metabolico, e soprattutto dalla riduzione delle ipoglicemie. Soltanto alcuni dei test psicologici utilizzati negli studi indagano specificamente il timore delle ipoglicemie. Non a caso, lo studio Wu et al. 2010, citato nel Report, correla negli adolescenti con Tipo 1 lo stress genitoriale con gli indicatori di controllo metabolico.
4. Inoltre, in linea con la considerazione precedente, non a caso gli studi in cui non vi è miglioramento significativo degli outcome psico-sociali sono spesso quelli in cui non si è verificata una significativa riduzione delle ipoglicemie (cfr. Alemzadeh et al., 2007: l'unico studio considerato nella review su SAP vs MDI!). Le conclusioni dello studio di Alemzadeh et al. affermano che non era stata riscontrata alcuna differenza significativa nei punteggi per nessuna delle sottoscale che valutavano la QoL ottenuti al tempo 0 e quelli riscontrati dopo 1 anno di follow-up. Ciò può essere interpretato come un risultato a favore di CSII in quanto significa che indossare questa tecnologia "complicata" non peggiora lo stile di vita e la vita quotidiana del giovane diabetico.
5. Al contrario, negli studi in cui vi è un miglioramento significativo degli indicatori clinici, anche il grado di soddisfazione dei pazienti risulta migliorato (cfr. lo studio Ooi et al, 2011). Sorprende che nel report questo studio sia solo citato e i suoi risultati non sintetizzati come avviene per tutti gli altri studi.
6. Anche da questo capitolo del report si ricava il dato incontrovertibile che per l'utilizzo delle tecnologie la selezione dei pazienti è la chiave per il raggiungimento del risultato. Il commento relativo alle implicazioni della scelta di pazienti molto motivati e particolarmente capaci sui risultati comparativi dovrebbe essere vista come un punto di forza dello studio, piuttosto che di debolezza.

Capitolo 7: “Costing and Economic evaluation”

Gli autori sottolineano che non esistono dati validi per definire i costi. Per tale motivo è stata organizzata una indagine sulla diffusione della SAP e sui costi diretti ed indiretti.

I dati di questa indagine ci sembrano parziali. Su 26 centri interpellati 14 hanno risposto, ma l'analisi si è basata solo sui dati forniti da 11 centri. Pertanto l'analisi è stata condotta solo sul 50%

GTD (Gruppo di Studio Italiano Intersocietario “Tecnologia e Diabete”)

Coordinatore: Daniela Bruttomesso

Gruppo di Coordinamento: Riccardo Bonfanti, Lutgarda Bozzetto, Vincenzo Di Blasi, Andrea Corsi, Angela Girelli, Claudio Cobelli, Dario Iafusco, Luigi Laviola, Giuseppe Lepore, Ivana Rabbone

Past coordinatore in staff: Giorgio Grassi

dei centri interpellati. E' improbabile quindi che questi dati siano rappresentativi della realtà Italiana.

Concordiamo comunque con il report sulla necessità di condurre una valutazione economica più completa, che tenga conto di tutti i possibili aspetti (clinici/psicologici/di qualità di vita etc) che rendono la gestione del diabete così complessa nella popolazione pediatrica. In quest'ottica le Società Scientifiche e Professionali che sottoscrivono questo regolamento offrono sin d'ora la propria disponibilità a una fattiva collaborazione per l'acquisizione di dati che permettano una oggettiva valutazione dell'uso della tecnologia applicata alla cura del diabete in età pediatrica, adolescenziale e nell'adulto.

CONCLUSIONI

Gli autori del report concludono affermando che per rispondere ai quesiti iniziali (relativi all'efficacia, alla sicurezza ed ai costi della SAP nella popolazione pediatrica) è necessario condurre studi ad hoc, ben disegnati e di numerosità adeguata.

Pur **concordando** appieno con tale affermazione ci pare importante sottolineare i sopradetti limiti dell'EBM classica quando applicata a tecnologie il cui successo dipende fortemente dalla selezione e formazione dei pazienti. In questo senso è fondamentale tenere nella giusta considerazione studi osservazionali ben condotti.

Condividiamo sulla necessità di condurre valutazioni metodologicamente adeguate a valutare questa innovativa tipologia di sistemi terapeutici non trascurando quello che studi già condotti e l'esperienza clinica ci hanno fino ad ora insegnato.

A oggi è possibile solo una parziale valutazione economica dell'impatto della SAP e solo alcune pubblicazioni recenti offrono iniziali stime economiche. Se da una parte è vero che queste tecnologie rappresentino un potenziale iniziale aggravio di spesa, dall'altra non possono non essere tenuti in considerazione i potenziali benefici in termini di riduzione delle complicanze (acute e croniche) e di miglioramento della qualità di vita.

Rimane consolidata la consapevolezza che per un buon utilizzo e massima efficacia di queste tecnologie sono indispensabili una specifica preparazione di team specialistici, una corretta selezione e adeguata formazione continua del paziente e dei suoi familiari.

Riteniamo altresì importante che per un'ottimale valutazione delle tecnologie in oggetto siano coinvolti gli esperti del settore il cui contributo può risultare prezioso per trasferire i risultati della Letteratura al contesto italiano e/o per disegnare le opportune attività scientifico-conoscitive

necessarie a una doverosa oggettiva analisi delle indicazioni, del rapporto costo-efficacia, dell'impatto sul controllo metabolico e sul rischio di complicanze e sulla qualità di vita della persona con diabete mellito.

Vogliamo cogliere l'occasione di questa pubblicazione per manifestare la nostra disponibilità e volontà ad implementare strategie che permettano un uso appropriato, equo di strumenti che possono migliorare la qualità della cura e della vita delle persone affette da diabete mellito.

Bibliografia successiva al report

- 1) Sherita Hill Golden et al: *Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness [Internet]*.Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Jul. Report No.: 12-EHC036-EF. [AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.](#)
- 2) Benhamou PY et al. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. [DiabetesMetab.](#) 2012 Jul; 38 Suppl 4:S67-83..
- 3) Mauras N.Continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Endocrine* 2013; 43: 41–50.
- 4) Yeh HC.Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis . *Ann Intern Med.* 4 September 2012;157(5):336-347.
- 5) Kamble S eta al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy in Adults with Type 1 Diabetes in the United States.*Value in Health*, 2012; 15: 632 – 638.
- 6) Kamble S et al. Patient Time Costs Associated with Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy for Type 1 Diabetes :Results from the STAR 3 Randomized Trial. *Medical Decision Making*
<http://mdm.sagepub.com/content/early/2012/10/30/0272989X12464824>
The online version of this article can be found at:
DOI: 10.1177/0272989X12464824
Med Decis Making published online 5 November 2012