

**V Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici**  
Garantire efficienza, sicurezza e innovazione per una crescita sostenibile

ROMA 5 / 6 Dicembre 2012 Auditorium Antonianum - Viale Manzoni 1

CONFERENZA NAZIONALE **SN  
DM** SUI DISPOSITIVI MEDICI

# Innovazione tecnologica: Valutazione e riconoscimento tariffario

Salvatore Caputo  
Istituto di Medicina Interna e Geriatria  
Servizio di Diabetologia  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Policlinico A. Gemelli



Direzione Scientifica

Direzione Generale dei Dispositivi Medici del Servizio Farmaceutico  
e della Sicurezza delle Cure del Ministero della Salute

# L'autocontrollo della glicemia



- L'autocontrollo quotidiano (almeno 3-4 controlli/die) è **INDISPENSABILE** per la persona con diabete di tipo 1 in terapia insulinica intensiva
- L'autocontrollo glicemico continuativo, con frequenza e modalità diverse, è **UTILE** per la persona con diabete di tipo 2 insulino-trattato
- L'autocontrollo glicemico non continuativo è **POTENZIALMENTE UTILE** per la persona con diabete di tipo 2 in terapia orale o dietetica, ma non sono disponibili chiare evidenze di efficacia sul controllo glicemico

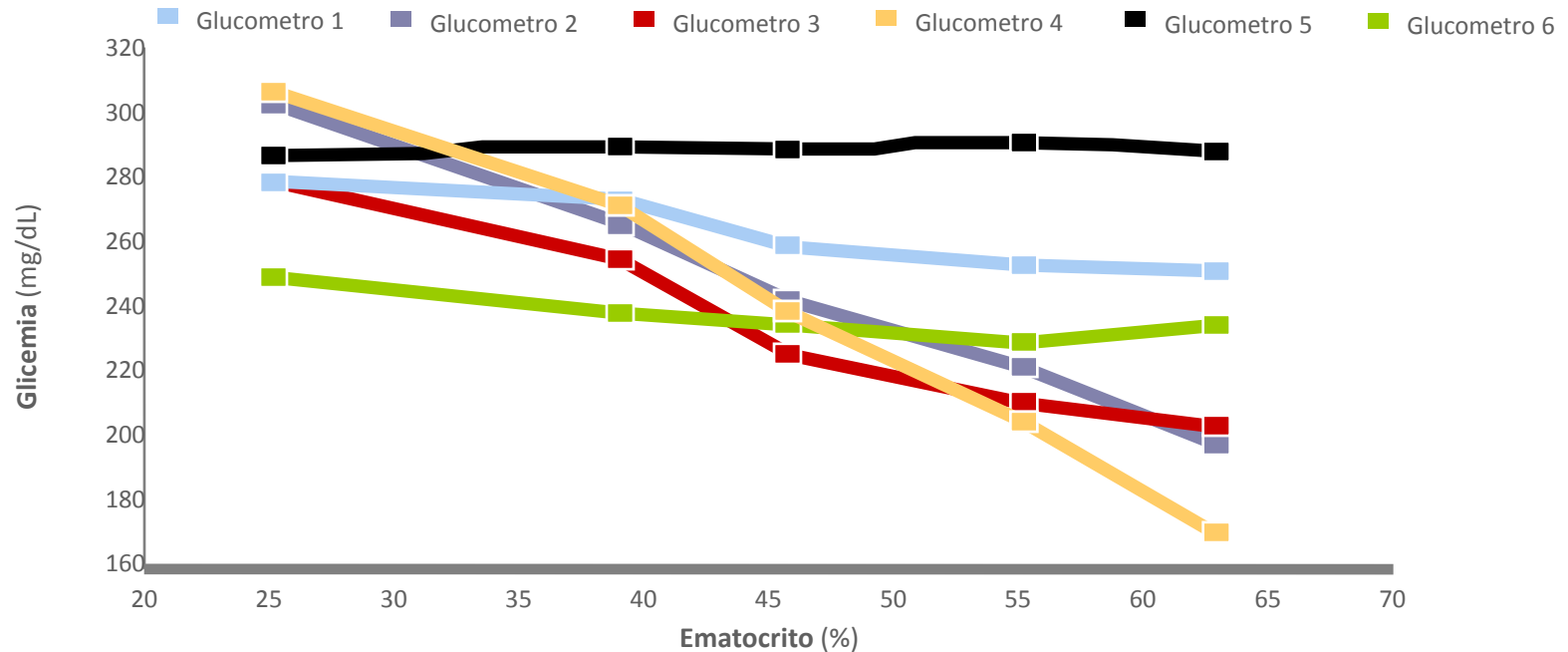


# Fattori confondenti la determinazione della glicemia

---

- Fattori confondenti
  - Ematocrito < 25% troppo elevato (gravidanza)  
> 65% troppo basso (neonati)
  - Reologia/viscosità Riempimento della striscia
  - Umidità Stabilità della striscia
  - Pressione di ossigeno Influenza variabile
  - Temperatura Attività enzimatica (Freddo ↓ Caldo ↑)
  - Interferenze Paracetamolo, bilirubina, vit. C, etc.
  - Calibrazione Sangue intero/plasma
  - Riempimento Minimo volume del campione

# Non tutti i glucometri sono influenzati dall'ematokrito



# Fattori interferenti

Sostanza	Condizione clinica	Glicemia
Acido urico	<b>Gotta</b>	
Bilirubina, colesterolo, trigliceridi	<b>Anemia emolitica, iperlipidemia</b>	
Maltosio, ipodestrina	<b>Dialisi peritoneale</b>	<b>Interferenza sul mediatore della reazione enzimatica</b> <b>In base al metodo di misurazione del glucometro:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>■ glucosio deidrogenasi</li><li>■ glucosio ossidasi</li></ul>
Ossigeno	<b>Ipossemia, anemia, policitemia, fumo, altitudine</b>	
Assunzione di farmaci: vitamina C, aspirina, paracetamolo, eparina	<b>Coronaropatia</b>	

# Confronto degli schemi enzimatici di rivelazione dei glucometri elettrochimici in termini di errore dovuto a sostanze endogene ed esogene

- (a) In combinazione con l'enzima è utilizzato un mediatore artificiale;
- PQQ-GDH: chinoprotein glucosio deidrogenasi;
- GOD/HRP: glucosio ossidasi/perossidasi da rafano;
- GOD: glucosio ossidasi;
- 1-GDH: glucosio 1-deidrogenasi.
- (b) Non interferisce.

Sostanza interferente	Schema enzimatico di rivelazione <sup>(a)</sup>				Condizioni cliniche
	PQQ-GDH	GOD-HRP	GOD	1-GDH	
Acido ascorbico	Sovrastima	Sottostima	Sovrastima	Sovrastima	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abuso nell'ingestione di vitamina C</li> <li>Tutte le patologie che provocano aumento del valore ematico</li> </ul>
Acido urico	Sovrastima	Sovrastima/sottostima	Sovrastima	Sovrastima	Gotta e tutte le patologie che provocano aumento del valore ematico
Bilirubina	Sovrastima	Sovrastima/sottostima	Sovrastima	Sovrastima	Anemia emolitica, itteri ostruttivi e tutte le patologie che provocano aumento del valore ematico
Colesterolo	Sovrastima	Sovrastima/sottostima	Sovrastima	Sovrastima	Tutte le patologie che provocano aumento del valore ematico
Galattosio	Sovrastima	(b)	-	Sovrastima	Galattosemia
Icodestrina	Sovrastima	-	-	Sovrastima	Trattamento con soluzioni per dialisi peritoneale (per es. Icodestrina)
Maltosio	Sovrastima	-	-	Sovrastima	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trattamento con soluzioni per dialisi peritoneale (per es. Icodestrina)</li> <li>Trattamento con preparati immunoglobulinici umani (per es. Immunoglobulina umana normale)</li> </ul>
Ossigeno	-	Sovrastima/sottostima	Sovrastima/sottostima	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipossiemia, anemia, policitemia</li> <li>Particolari condizioni di vita (per es. soggiorno in altitudine)</li> </ul>
Paracetamolo	Sovrastima/sottostima	Sovrastima/sottostima	Sovrastima/sottostima	Sovrastima/sottostima	Trattamento con farmaci che contengono il principio attivo
Trigliceridi	Sovrastima	Sovrastima/sottostima	Sovrastima	Sovrastima	Tutte le patologie che provocano aumento del valore ematico
Xilosio	Sovrastima	-	-	Sovrastima	Test orale di malassorbimento allo xilosio



# La certificazione ISO 15197

- Il marchio CE per i sistemi di monitoraggio domiciliare della glicemia illustra la conformità alle norme relative all'accuratezza della misurazione del valore della glicemia
  - La norma relativa all'accuratezza generalmente scelta è la norma ISO (International Organization for Standardization) seguente:
    - ✓ **Glicemia superiore a 75 mg/dl**, dato accurato se compreso in un range di  $+0 - 20\%$
    - ✓ **Glicemia inferiore a 75 mg/dl**, risultato compreso in un intervallo di  $+0 - 15$  mg/dl
    - ✓ Risultati accurati ottenuti in **almeno 95% del campione testato**
  - Non è obbligatoria la pubblicazione dei dati di accuratezza dei singoli prodotti.
- Accuratezza
- Precisione

# Accuratezza e Precisione

## ■ Confronto di 27 BGM secondo la procedura ISO 15197

### ■ Solo 16 BGM hanno soddisfatto i requisiti ISO

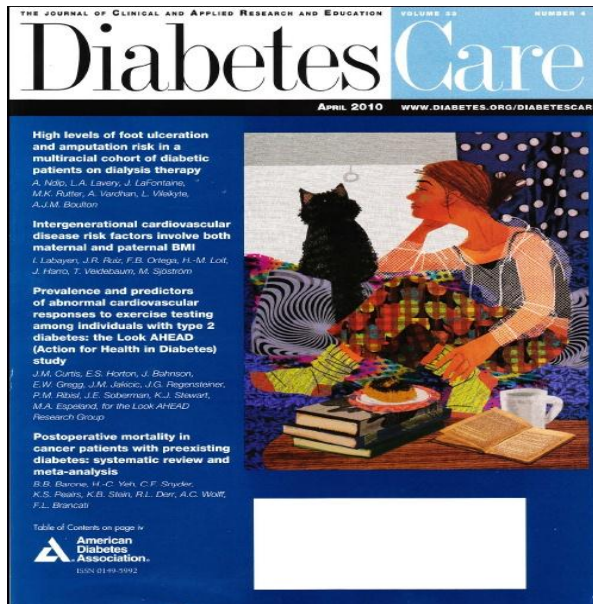
Ponendo attenzione solo alle letture glicemiche di riferimento  $\geq 75$  mg/dL:

- **21 BGM hanno totalizzato  $\geq 95\%$  dei risultati dei test entro  $\pm 20\%$**
- 3 BGM hanno totalizzato 90-94% dei risultati dei test entro  $\pm 20\%$
- 3 BGM hanno totalizzato  $< 90\%$  dei risultati dei test entro  $\pm 20\%$
  
- 10 BGM hanno totalizzato  $\geq 95\%$  dei risultati dei test entro  **$\pm 15\%$**
- 9 BGM hanno totalizzato 90-94% dei risultati dei test entro  $\pm 15\%$
- 8 BGM hanno totalizzato  $< 90\%$  dei risultati dei test entro  $\pm 15\%$
  
- 1 BGM ha totalizzato  $\geq 95\%$  dei risultati dei test entro  **$\pm 10\%$**
- 23 BGM hanno totalizzato 90-94% dei risultati dei test entro  $\pm 10\%$
- 3 BGM hanno totalizzato  $< 90\%$  dei risultati dei test entro  $\pm 10\%$
  
- 0 BGM hanno totalizzato  $\geq 95\%$  dei risultati dei test entro  **$\pm 5\%$**
- 0 BGM hanno totalizzato 90-94% dei risultati dei test entro  $\pm 5\%$
- 27 BGM hanno totalizzato  $< 90\%$  dei risultati dei test entro  $\pm 5\%$



## Finger-Stick Glucose Monitoring

Issues of accuracy and specificity



- Un valore reale di glicemia di **55 mg/dl**, può corrispondere ad una lettura sullo strumento compresa **tra 40 e 70 mg/dl** (+ 1 volta su 20 fuori da questo intervallo)
  - ✓ Situazione particolarmente pericolosa nei pazienti con ipoglicemie asintomatiche
- Per un valore reale di glicemia di **350 mg/dl**, l'intervallo accettato è compreso tra **280-420 mg/dl**.
  - ✓ Potrebbe compromettere la corretta impostazione di un algoritmo avanzato per il trattamento con terapia insulinica intensiva

# Impatto dell'accuratezza sulle ipoglicemie e sull'HbA1c

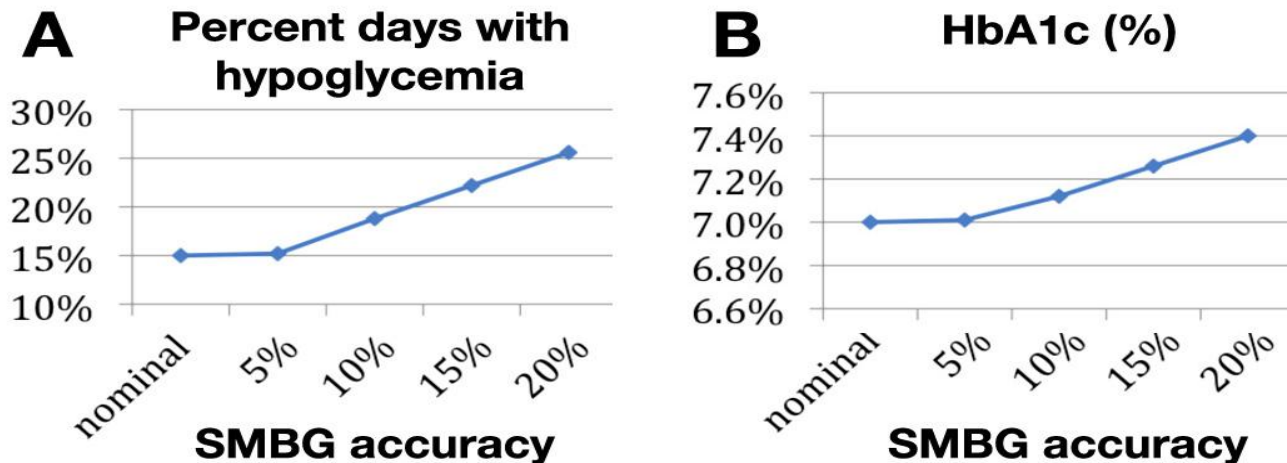
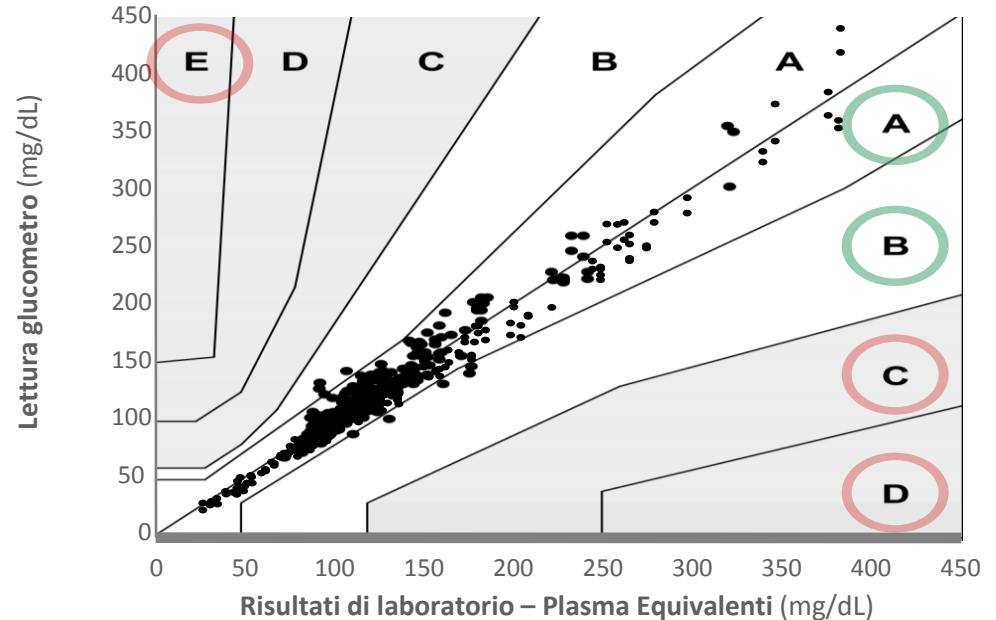


Figure 5. Relationship between the degree of permitted SMBG error and percent days with hypoglycemia during experiment 4 (A). Deterioration in HbA1c as mediated by risk for hypoglycemia (B).

# Non tutti gli errori sono uguali

- Griglia di errore di Parkes (Parkes Consensus Error Grid):
  - **Zona E (non dovrebbero comparire rilevazioni)**  
Trattamento non corretto (es, trattamento diverso da quello richiesto)
  - **Zona A (all'incirca minimo 90% di tutti i valori)**  
Deviazione dell'SMBG dal reale valore di glicemia <20%
  - **Zona B ( clinicamente accettabile)**  
Deviazione dal reale valore di glicemia >20%, per la quale può essere necessario o meno un trattamento
  - **Zona C (non dovrebbero comparire rilevazioni)**  
Correzione eccessiva di valori glicemici accettabili
  - **Zona D (non dovrebbero comparire rilevazioni)**  
Fallimento pericoloso nell'individuare e trattare gli errori glicemici



# Il rispetto della certificazione ISO non esclude errori potenzialmente fatali

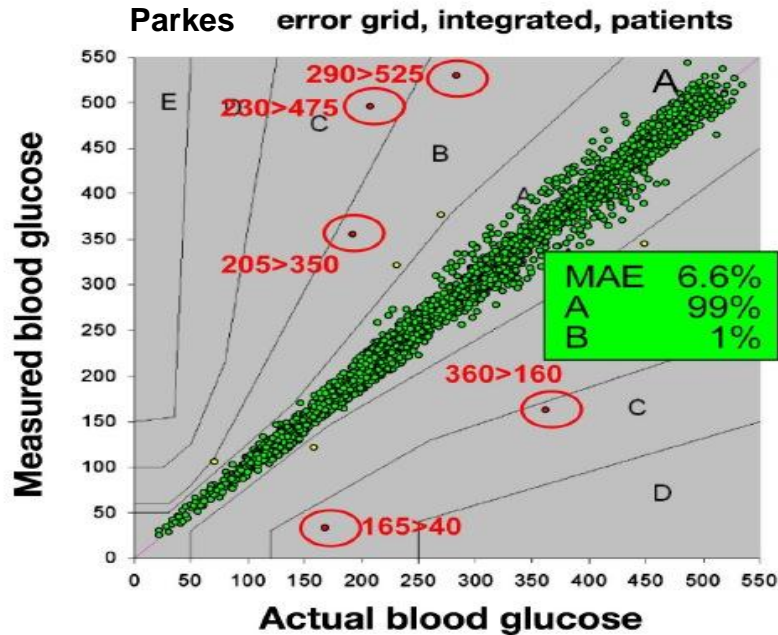


Figure 2. Documented outliers. In this illustration of clinical data, about 0.1% of the values had serious errors.

## Modifiche proposte:

1. Spostamento del cut off da 75 mg/dl a 100 mg/dl (FDA marzo 2010)
  - Accuratezza **minima** +/- 15% sopra 100 mg/dl e +/- 15 mg/dl sotto 100 mg/dl
  - Accuratezza **desiderabile** +/- 10% sopra 100 mg/dl
  - Accuratezza **ottimale** +/- 5% sopra 100 mg/dl e +/- 15 mg/dl sotto 100 mg/dl
2. Accuratezza al 15% invece che al 20% sopra 75 mg/dl (AACC maggio 2010)
3. 100% delle determinazioni nelle zone A e B

# Autorità competenti



Información complementaria en la nota de seguridad de productos sanitarios Ref. 010Julio\_2010

**NOTA DE SEGURIDAD**

**POSIBLES ERRORES EN LAS MEDICIONES DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS DEBIDO A LA INTERFERENCIA CON CIERTOS TRATAMIENTOS**

18 de junio de 2010

Más de seguridad de productos sanitarios Ref. 009/ junio 2010  
Comunicación sobre riesgos para profesionales sanitarios Ref. 2010/05

**RECOMENDACIONES**

Teniendo en cuenta la información disponible actualmente, la AEMPS recomienda:

**1. Centros y Profesionales Sanitarios**

- Evitar la utilización de glucómetros que utilicen el método GDH-PQQ (ver tabla 1) en los centros sanitarios, en particular en las unidades de cuidados intensivos y servicios de urgencia en los que no se puede obtener información del paciente o no se conoce su historial médico.
- Si el centro dispone de medidores de glucosa en sangre que utilicen el método GDH-PQQ no utilizarlos en los pacientes que se encuentren en tratamiento con los medicamentos y terapias especificados en la tabla 2. En estos pacientes deben utilizarse de forma preferente métodos de laboratorio para el control de la glucemia.
- Difundir entre el personal del centro, en particular en los servicios de admisión, enfermería, cuidados intensivos, diálisis y laboratorio, la información relacionada con las interferencias mencionadas en esta nota y la importancia de identificar a los pacientes sometidos a estos tratamientos a efectos de la instauración de controles de glucemia adecuados.
- Al instaurar las pautas de control de la glucemia en pacientes ambulatorios, no utilizar los medidores especificados en la Tabla 1 en el caso de pacientes sometidos a los tratamientos y terapias mencionados en la Tabla 2.

100 km  
60 mi  
© Daniel Dallet / d-maps.com



# Accesso all'autocontrollo

Medico attestatore	<ul style="list-style-type: none"><li>■ (Manca normativa in Liguria, Molise e PA di Trento)</li><li>■ Diabetologo: Tutte le regioni e PA</li><li>■ MMG: Lombardia, Piemonte, Puglia, Toscana e Veneto</li><li>■ PLS: Lombardia, Puglia e Veneto</li></ul>
Durata attestazione	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Indefinita: Abruzzo, Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Marche, Toscana, Valle d'Aosta e Veneto</li><li>■ 12 mesi: Calabria, Lazio, Lombardia, Piemonte, PA di Bolzano, Puglia, Sardegna, Sicilia e Umbria</li><li>■ 2 mesi: Friuli Venezia Giulia</li></ul>
Medico prescrittore	<ul style="list-style-type: none"><li>■ (Manca normativa in Liguria, Marche, Molise e PA di Trento)</li><li>■ Diabetologo: Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, PA Bolzano, Sardegna, Sicilia e Toscana</li><li>■ Diabetologo (con autorizzazione successiva della ASL): Umbria</li><li>■ MMG: Basilicata, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Piemonte, PA di Bolzano, Puglia, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta e Veneto</li><li>■ PLS: Lazio, Lombardia e Puglia</li><li>■ ASL (Distretto): Calabria</li></ul>

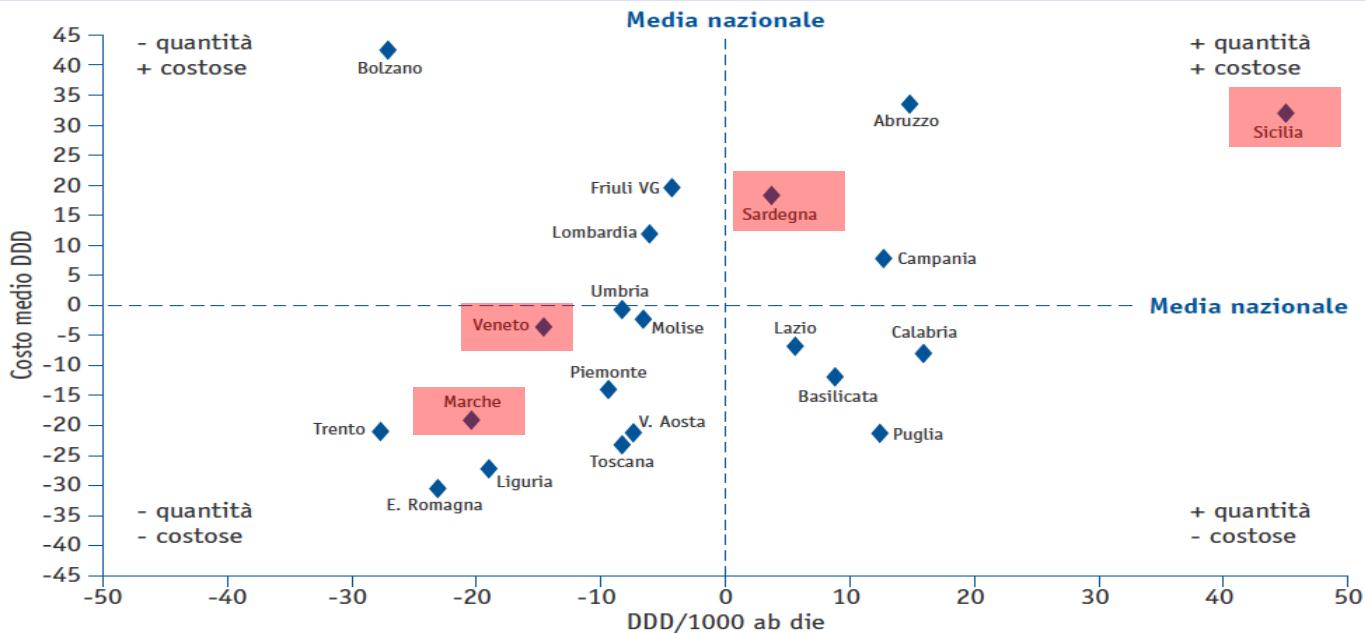
4 regioni presentano gravi limitazioni nella concessione del materiale per l'autocontrollo della glicemia



- Marche e Sicilia sia per il tipo 1 che il tipo 2
- Veneto solo per il tipo 2
- Sardegna solo per il tipo 1 adulto

# Nessun rapporto fra consumo e spesa per farmaci e concessione di materiale per l'autocontrollo

**Figura C.2c**  
*Antidiabetici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali 2011 di classe A-SSN per quantità e costo medio di giornata di terapia (scostamenti %)*





# E' tempo per un prezzo unico di riferimento?

