



Ministero della Salute Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Dispositivi *real time* per il monitoraggio continuo della glicemia con sensore a lunga durata (superiore a tre mesi) in pazienti con diabete mellito

Report adattato da: Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (AAZ), Main Association of Austrian Social Security Institutions (HVB), The Norwegian Institute of Public Health (NIPHNO). Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin. Joint Assessment. Zagreb: EUnetHTA; 2018. Report No: OTJA08.

Versione 3.0

Questo rapporto deve essere citato come:

Paone S, Amicosante A.M.V, Orzella L, Abraha I, Migliore A, Versari G. Dispositivi *real time* per il monitoraggio continuo della glicemia con sensore a lunga durata (superiore a tre mesi) in pazienti con diabete mellito. Roma, Settembre 2020.

Storia del documento

| Versione | Data | Descrizione |
|----------|------------|--|
| V1.0 | 01/10/2019 | Prima Bozza |
| V1.1 | 09/04/2020 | Revisione della prima bozza effettuata da tutti gli autori |
| V1.2 | 13/05/2020 | Versione per revisione esterna e revisione interna |
| V2.0 | 28/05/2020 | Draft report per consultazione pubblica |
| V2.1 | 15/09/2020 | Revisione documento post consultazione pubblica |
| V3.0 | 17/09/2020 | Report finale |

Contributi

Autori

Simona Paone¹, Anna Maria Vincenza Amicosante¹, Letizia Orzella¹, Iosief Abraha¹, Antonio Migliore¹, Giorgio Versari².

¹ Ufficio HTA: Innovazione e Sviluppo a supporto delle Regioni. Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, via Puglie 23, 00187 Rome (Italia)

² Struttura Dipartimentale Diabetologia e Mal Metaboliche ASL4 Chiavari (GE)

Per informazioni

hta@agenas.it

Esperti clinici

Giorgio Versari Endocrinologo - AUSL 4 Chiavarese.

Revisore interno

Alessandra Lo Scalzo: Esperta Senior HTA - Ufficio HTA: Innovazione e Sviluppo a supporto delle Regioni – Agenas – Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Revisore esterno

Dott. Matteo Bonomo - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio

Dott.ssa Sonia Toni - Responsabile Diabetologia Pediatrica AOU Meyer, Firenze

Ringraziamenti

Si ringraziano: Patrizia Brigoni, per le ricerche bibliografiche; Antonella Cavallo per il supporto amministrativo; il produttore Senseonics Incorporated/Roche Diabetes Care Genetics.

Dichiarazione del conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli autori ha o ha posseduto azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati in questo documento.

Finanziamento

Agenas e Ministero della Salute.

INDICE

| | |
|--|----|
| Sommario..... | 6 |
| Abstract..... | 8 |
| Introduzione | 9 |
| 1. Obiettivi e domande di ricerca..... | 10 |
| 2. Problema di salute e uso corrente della tecnologia..... | 11 |
| Domande di ricerca | 11 |
| Metodi..... | 11 |
| Problema di salute | 12 |
| Popolazione target | 12 |
| Impatto della malattia..... | 14 |
| Uso corrente della tecnologia in Italia | 15 |
| Discussione | 16 |
| Bibliografia | 17 |
| 3. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia | 20 |
| Domande di ricerca | 20 |
| Metodi..... | 20 |
| Risultati | 21 |
| Caratteristiche della tecnologia..... | 21 |
| I comparatori..... | 22 |
| Stato regolatorio | 24 |
| Investimenti e strumenti richiesti per l’utilizzo della tecnologia | 25 |
| Rimborso della tecnologia..... | 25 |
| Discussione | 26 |
| Bibliografia | 27 |
| 4. Efficacia clinica e sicurezza..... | 28 |
| Domande di ricerca | 28 |
| Metodi..... | 28 |
| Risultati | 30 |
| Discussione | 33 |

| | |
|--|----|
| Bibliografia | 34 |
| 5. Aspetti economici | 35 |
| Domande di ricerca | 35 |
| Metodi..... | 35 |
| Risultati | 36 |
| Ricerca della letteratura..... | 36 |
| Costo dei dispositivi in Italia..... | 36 |
| Discussione | 39 |
| 6. Conclusioni | 40 |
| Appendice 1 – Questionario per i produttori..... | 41 |
| Appendice 2. Strategia di ricerca | 44 |
| Lista acronimi e abbreviazioni | 45 |

Sommario

Introduzione

Con il termine diabete mellito (DM) si fa riferimento ad un gruppo di disordini metabolici accomunati dalla presenza di iperglicemia che può essere dovuta a difetti nella secrezione di insulina, a resistenza all'insulina o a entrambi i fattori. Nei paesi occidentali, si stima che circa il 90% dei soggetti affetti da DM abbia il diabete mellito di tipo 2 (DM2). In Italia, nello scorso decennio, studi basati sulla popolazione riportano una stima della prevalenza globale del diabete (DM 1 e DM2) che varia tra il 3,4% (nel 2004) al 4,1% (nel 2007), mentre l'incidenza ha mantenuto valori sostanzialmente stabili attestandosi intorno allo 0,5%. Dati più recenti riportano un aumento della prevalenza globale per diabete che varia tra 5,3% (nel 2016) e 6,2% (nel 2018). L'obiettivo principale del trattamento, per i soggetti affetti da diabete, è ottenere normali concentrazioni di glucosio senza causare ipoglicemia. Pertanto, i soggetti con DM1 e DM2 sottoposti a terapia insulinica devono regolare i tempi e il dosaggio dell'insulina tramite sistemi di automonitoraggio.

Generalmente, i soggetti con DM1 utilizzano l'autocontrollo della glicemia capillare (SMBG Self-Monitoring of Blood Glucose) per ottimizzare il controllo glicemico sulla base di iniezioni giornaliere di insulina e regolare la somministrazione di insulina in base alla glicemia pre-prandiale e post-prandiale autocontrollata.

Negli ultimi anni, per la determinazione glicemica, accanto ai sistemi SMBG, sono stati sviluppati sistemi per il controllo continuo della glicemia (CGM Continuous Glucose Monitoring) in grado di misurare i livelli di glucosio nel fluido interstiziale, mediante utilizzo di un sensore sub-cutaneo.

Obiettivi

Valutazione dell'efficacia, della sicurezza e degli aspetti economici dei dispositivi per il monitoraggio continuo in tempo reale della glicemia con sensore impiantabile (RT-CGM) a lunga durata (superiore a tre mesi), in pazienti con diabete mellito trattati con insulina.

Metodi

Le informazioni relative ai sistemi real time di monitoraggio della glicemia che utilizzano un sensore di lunga durata (almeno tre mesi) per il monitoraggio della glicemia nel fluido interstiziale, presenti nel report EunetHTA "Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin" sono state analizzate e adattate al contesto italiano. È stato effettuato l'aggiornamento della letteratura scientifica pubblicata relativamente agli aspetti di efficacia, sicurezza e costi della tecnologia. Inoltre, per esaminare consumi e costi dei dispositivi nelle Regioni italiane, sono state consultate le banche dati dei flussi informativi del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) per il monitoraggio dei consumi e dei contratti d'acquisto dei dispositivi medici valutati.

Risultati

Ad oggi, esiste un solo dispositivo RT-CGM che utilizza un sensore impiantabile a lungo termine (fino a 180 giorni), Eversense[®]XL. Non sono stati identificati studi di efficacia e sicurezza rispondenti ai criteri di inclusione del report. Sono attualmente in corso due studi clinici i cui risultati non sono ancora disponibili. Il dispositivo Exersense[®]XL è in commercio nel nostro paese a partire da marzo del 2018; le 13 Regioni che ne hanno rendicontato l'acquisto nel Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS), riportano un costo mediano pari a € 1.909 nel 2018 (periodo maggio-dicembre) e €2.043 nel 2019 (gennaio-marzo).

Abstract

Introduction. Diabetes is a chronic disease that occurs either when the pancreas does not produce enough insulin or the body cannot effectively use the insulin it produces. In insulin intensive patients, blood glucose monitoring is critical to effective diabetes management and to prevent hypoglycemic events and glycemic variability. Beside and in support of self-monitoring of blood glucose (SMBG), the most used monitor system, in the last few years there was an increase in the availability of continuous glucose monitoring (CGM) and implantable glucose monitoring technologies. CGM system uses a small sensor inserted subcutaneously in order to measure glucose levels in the interstitial fluid. The sensor has an average wear time ranging from 7–14 days to up to 180 days and it can impact the use of RT-CGM system. **Objective.** To evaluate effectiveness and safety of the RT-CGM device with long term implantable sensor (up to 180 days) and collect data on the use and cost in the Italian contest. **Methods.** A systematic review of the literature has been carried out with an evaluation of the available studies on efficacy, safety and costs of technology. We also performed a structured collection of information provided either by manufacturer and national database for evaluation of the cost analysis CGM using long sensor among the Italian regions. Description of the technology and its regulatory status as well as a comparative analysis of its diffusion in the Italian Regions was also performed. **Results.** There is only one RT-CGM device using long term implantable sensor (up to 180 days), Eversense[®]XL. We found no RCT or controlled studies for effectiveness and safety investigation. For the Italian context analysis we found that Eversense[®]XL has a median purchased cost equal to € 1.909 in 2018 and €2.043 in 2019 in the 13 Regions observed in the New Health Information System (NSIS).

Introduzione

Il presente lavoro è stato sviluppato, nell'ambito di una collaborazione tra Agenas e Ministero della Salute, come adattamento al contesto italiano di un rapporto di HTA prodotto all'estero e disponibile in lingua inglese. Questo processo, noto come "adaptation", è finalizzato ad utilizzare, come base di prove, report di HTA già pubblicati allo scopo di adattarli al contesto nazionale evitando duplicazioni e permettendo un risparmio di risorse. La tecnologia da sottoporre a valutazione è stata selezionata mediante un processo di segnalazione e prioritizzazione. Le segnalazioni, filtrate in base alla completezza delle informazioni, sono state sottoposte alla Cabina di Regia, istituita presso il Ministero della Salute, che ne ha effettuato la prioritizzazione per la valutazione.

Il documento di adattamento è stato prodotto seguendo il "Manuale delle procedure HTA" di Agenas [[link al manuale HTA Agenas](#)] e le procedure definite dal "Piano triennale di prevenzione della corruzione e per la Trasparenza 2018/2020". La struttura scientifica del rapporto oggetto di adattamento segue, invece, la struttura logica del Core Model[®] EUnetHTA application for "Medical and surgical procedures" (versione 3.0). Il Core Model[®] è uno dei prodotti della collaborazione EUnetHTA, network a cui Agenas partecipa dal 2006. Si tratta di uno strumento che guida il ricercatore nella sintesi delle prove scientifiche, in cui vengono descritti tutti gli elementi che una valutazione di HTA dovrebbe contenere e la metodologia da seguire per la valutazione delle varie aree d'impatto. Obiettivo di tale strumento è conformare, strutturare, presentare e riassumere le prove reperite utilizzando un formato comune a livello internazionale, per favorire lo scambio di informazioni e fornire le basi per una più facile collaborazione tra le diverse agenzie di HTA. Il Core Model[®] è articolato in Domain (domini), ovvero macro-ambiti di ricerca, che vengono declinati in Assessment Element - AE (elementi di valutazione), ossia le domande di ricerca a cui rispondere all'interno dei singoli ambiti di valutazione. Gli ambiti di valutazione del Core Model[®] sono 9:

1. Problema di salute e uso corrente della tecnologia
2. Descrizione e caratteristiche della tecnologia
3. Sicurezza
4. Efficacia clinica
5. Costi e valutazione economica
6. Considerazioni etiche
7. Aspetti organizzativi
8. Prospettiva dei pazienti e dimensione sociale
9. Aspetti legali

1. Obiettivi e domande di ricerca

L'obiettivo di questo lavoro è valutare l'efficacia, la sicurezza e gli aspetti economici dei dispositivi per il monitoraggio continuo in tempo reale della glicemia con sensore (RT-CGM) a lunga durata in pazienti con diabete mellito trattati con insulina.

Policy question

Qual è l'efficacia, la sicurezza e quali gli aspetti economici legati all'utilizzo dei sistemi RT-CGM con sensore a lunga durata (personali e autonomi) in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e 2 o con diabete gestazionale trattati con insulina rispetto ai sistemi di auto monitoraggio della glicemia capillare (SMBG)? I dispositivi RT-CGM con sensori a lunga durata possono essere utilizzati senza test di conferma?

Domande di ricerca

I quesiti di ricerca della presente valutazione sono stati definiti a partire dal HTA Core Model[®] (versione 3.0) sviluppato da EUnetHTA [CM 3.0] e sono stati selezionati per cinque domini di indagine:

- Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (*Description and technical characteristics of technology - TEC*)
- Problema clinico e utilizzo corrente della tecnologia (*Health problem and current use of technology - CUR*)
- Efficacia clinica (*Clinical effectiveness - EFF*)
- Sicurezza (*Safety - SAF*)
- Aspetti economici (*Cost & Economic – ECO*)

Per ciascuno dei domini di indagine sono stati selezionati gli elementi di valutazione (Assessment Element, AE) che si configurano come quesiti di ricerca per la presente valutazione. Le domande di ricerca selezionate sono riportate all'inizio di ciascun ambito di valutazione trattato.

2. Problema di salute e uso corrente della tecnologia

Domande di ricerca

| ID | AE (domanda di ricerca) |
|-------|---|
| A0002 | Cosa è il diabete mellito (Tipo 1 e Tipo 2)? |
| A0004 | Qual è il decorso naturale del diabete mellito (Tipo 1 e Tipo 2)? |
| A0005 | Quali sono i sintomi e l'impatto del diabete mellito (Tipo 1 e Tipo 2) per il paziente? |
| A0006 | Quali sono le conseguenze del diabete mellito (Tipo 1 e Tipo 2) per la società? |
| A0025 | Come viene attualmente trattato il diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 secondo le linee guida pubblicate e nella pratica? |
| A0007 | Qual è la popolazione target della presente valutazione? |
| A0023 | Quante persone appartengono alla popolazione target? |
| A0011 | Qual è il grado di utilizzo delle tecnologie RT-CGM con sensore di lunga durata nel diabete mellito di tipo 1 e 2? |

Metodi

Per l'analisi del problema di salute è stata utilizzata la letteratura disponibile, riportata in maniera descrittiva. In particolare, sono state ricercate revisioni della letteratura, studi epidemiologici e studi di registro.

Per quanto riguarda, invece, l'uso corrente della tecnologia l'approccio metodologico adottato nel report EunethHTA, oggetto di adattamento, è risultato non riproducibile per il contesto italiano. Al fine di stimare il numero totale e/o potenziale di dispositivi Eversense® XL CGM system utilizzati in Italia si è fatto riferimento ai flussi informativi del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS). In particolare, è stato consultato il flusso informativo per il monitoraggio dei consumi dei dispositivi medici direttamente acquistati dal Servizio sanitario nazionale denominato "Flusso dei consumi dei dispositivi medici"¹ (*Flusso Consumi*). L'analisi dei consumi dei sistemi RT-CGM con sensore a lunga durata ha preso come riferimento il biennio 2018-2019. La verifica dei consumi dei dispositivi utilizzati è stata condotta ricercando nella classe CND Z12040115 - SISTEMI PER MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA il numero di repertorio 1678615 identificato nel Registro Dispositivi Medici del Ministero della Salute e specificato dal produttore (cfr tabella 3.1).

¹ Tale flusso è stato istituito con decreto del Ministro della salute 11 giugno 2010. Per un approfondimento sui livelli di copertura di dati trasmessi dalle strutture si rimanda al sito internet del Ministero della Salute (<https://nsis.sanita.it/>)

Le informazioni deducibili dal *Flusso Consumi* sono state, inoltre, integrate utilizzando le risposte raccolte attraverso il questionario strutturato inviato al produttore della tecnologia oggetto di valutazione (Appendice 1).

Problema di salute

Con il termine di diabete mellito (DM) si fa riferimento a un gruppo di disordini metabolici accomunati dalla presenza di iperglicemia che può essere dovuta a difetti nella secrezione di insulina, a resistenza all'insulina o a entrambi i fattori. Le diverse tipologie di DM sono determinate da una complessa interazione di fattori genetici e ambientali. La classificazione attuale distingue tre forme principali: Diabete di tipo 1 (DM1), Diabete di tipo 2 (DM2) e Diabete Gestazionale, oltre ad altri tipi particolari, meno frequenti [A0002].

Popolazione target

Nei paesi occidentali si stima che circa il 90-95% dei soggetti affetti da DM abbia il diabete mellito di tipo 2 (DM2) [WHO 2019]. Il DM2 si sviluppa in genere nelle persone adulte di età superiore ai 40 anni, ma l'insorgenza in età più giovane sta diventando sempre più comune; il DM2 ha alla base una insulino-resistenza e una disfunzione beta cellulare. Al contrario, il DM1 è causato da una distruzione delle cellule beta pancreatiche, su base autoimmune o idiopatica, con conseguente carenza assoluta di produzione di insulina. In Italia, studi basati sulla popolazione nel decennio scorso riportavano una prevalenza globale del diabete compresa tra il 3,4% stimato nel 2004 [Brocco 2007] e il 4,1% stimato nel 2007 [Monesi 2012], mentre l'incidenza rimaneva sostanzialmente stabile ad un tasso dello 0,5%. Tuttavia, va sottolineato che tali studi non sono stati in grado di fornire stime differenziate per le due tipologie di DM. Dati più recenti riportano un aumento della prevalenza globale del diabete che varia tra 5,3% [ISTAT 2017] e 6,2% [ARNO 2019], rispettivamente nel 2016 e 2018. [A0007, A0023]

Il trattamento per il DM2 comporta modificazioni dello stile di vita, una corretta terapia medica nutrizionale, con dieta ipocalorica in presenza di sovrappeso o obesità e, in caso di insufficienza di questo approccio, l'aggiunta di farmaci antidiabetici in grado di ritardare l'uso della sostituzione insulinica per un periodo molto lungo o per tutta la vita. Il trattamento del DM1 consiste, invece, nella terapia sostitutiva con insulina che deve essere condotta per tutta la vita. Le complicanze a lungo termine del DM possono essere di tipo macrovascolare come cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, ictus e ischemia dei vasi periferici e di tipo microvascolare: retinopatia, nefropatia e neuropatia [DCCT 1993, Almdal 2004]. [A0004]

L'obiettivo principale del trattamento per i soggetti affetti da diabete è ricercare una quasi euglicemia senza causare ipoglicemia. Pertanto, i soggetti con DM1 e DM2 sottoposti a terapia

insulinica dovranno regolare i tempi e il dosaggio dell'insulina utilizzando le informazioni ricevute dai sistemi di automonitoraggio. Generalmente, i soggetti DM1 modulano la somministrazione di insulina in base all'andamento dell'autocontrollo della glicemia pre-prandiale e post-prandiale [DCCT 1993].

La terapia insulinica dovrebbe essere intensiva sin dalla diagnosi, al fine di ottenere un adeguato controllo glicemico e ridurre il rischio di complicanze a breve e a lungo termine. Tale regime intensivo consiste nell'effettuare misurazioni frequenti dei livelli di glucosio associate ad una terapia basata su iniezioni multiple giornaliere di insulina o mediante l'uso di una pompa per insulina (microinfusore). La terapia insulinica intensiva oggi può essere praticata sia con plurisomministrazioni sottocutanee sia con microinfusore; comprende una componente destinata a garantire la copertura "basale" nell'arco delle 24 ore e una componente "bolo" ai pasti, necessaria a controllare la glicemia post-prandiale (terapia insulinica "basal-bolus"). Nel caso di iniezioni multiple giornaliere, la componente basale viene somministrata mediante una o più iniezioni di insulina ad azione prolungata, mentre la componente "bolo" viene somministrata mediante iniezione di insulina rapida prima di ogni pasto, di spuntini a base di carboidrati e nei momenti in cui è necessaria la correzione di una iperglicemia (boli correttivi). Per i pazienti che usano infusione sottocutanea di insulina mediante microinfusore, si utilizza esclusivamente insulina rapida, e la componente basale è assicurata dall'infusione continua, automatica, modulata durante l'intera giornata (H24), cui si aggiunge la somministrazione di boli di insulina ad ogni pasto e di eventuali boli correttivi. [DCCT 1993] [A0025]

La frequenza del controllo glicemico può variare a seconda della tipologia del paziente e del piano terapeutico. In età pediatrica la terapia sostitutiva prevede quattro o più iniezioni giornaliere o di un'infusione sottocutanea continua di insulina; congiuntamente è necessario un monitoraggio glicemico con sette o più test glicemici o applicazione di un sistema di monitoraggio continuo della glicemia (CGM) [Danne 2014, Rewers 2014, Scaramuzza 2014]. Per i soggetti DM1 in terapia intensiva con insulina, le raccomandazioni sia italiane [AMD-SID 2018] che internazionali [ADA 2020], concordano sulla necessità di un controllo glicemico prima di ogni pasto principale e prima di qualsiasi spuntino, in quanto essenziale per decidere la quantità di insulina da somministrare. Inoltre, le stesse società scientifiche raccomandano la determinazione occasionale della glicemia dopo i pasti principali e gli spuntini, prima di andare a letto, prima di qualsiasi esercizio fisico, sempre se si sospetta un'ipoglicemia e dopo la sua correzione (in media 150-200 strisce glicemiche al mese) [DCCT 1993, ADA 2018]. [A0025]

Per la determinazione glicemica, i sistemi CGM misurano i livelli di glucosio nel fluido interstiziale per fornire informazioni semi-continue, individuando fluttuazioni che non verrebbero altrimenti rilevate con il solo SMBG e inoltre possono avere funzioni di allarme impostate su soglie personalizzate di

iper o ipoglicemia. Le prime generazioni di CGM fornivano delle elaborazioni su dati retrospettivi ovvero erano in grado di misurare la concentrazione di glucosio durante un certo lasso di tempo, memorizzare i valori e consentire il loro successivo download. In seguito, sono stati sviluppati sistemi RT-CGM, con l'aggiunta di una funzionalità che consente di mostrare i dati della glicemia direttamente su un display [Langendam 2012].

Impatto della malattia

In Italia diversi studi hanno valutato l'incidenza e la prevalenza del DM1 e DM2. L'Osservatorio ARNO, un portale utile al monitoraggio di alcuni fenomeni sanitari, ha identificato, nel periodo 2002-2012, mediante fonti di dati amministrativi, una coorte multiregionale di soggetti di età compresa tra 0 e 29 anni con DM1. Il diabete di tipo 1 è stato definito da almeno due prescrizioni di insulina nell'arco di 12 mesi e da un trattamento continuo dell'insulina negli anni successivi. Complessivamente sono stati identificati 2.357 casi incidenti di diabete di tipo 1 in età compresa tra 0 e 29 anni. I tassi di incidenza sono stati 15,8/100.000 (IC 95% da 14,9 a 16,8) tra 0-14 anni e 16,3/100.000 (15,4-17,2) tra 15 e 29 anni. Le stime di prevalenza sono state 137/100.000 e 166,9/100.000 per le due fasce di età [Bruno 2016].

Un altro studio retrospettivo basato su popolazione condotto con l'impiego di flussi informativi sanitari della Regione Friuli Venezia Giulia, ha calcolato l'incidenza e la prevalenza della popolazione di età compresa tra 0 e 18 anni. Il tasso di incidenza di DM1 tra il periodo 2010-2013 è stato di 15,8 nuovi casi/100.000 persone-anno mentre la prevalenza, stimata per l'anno 2013, era di 150,1/100.000 abitanti [Valent 2016].

Lo studio RIDI (Registro Italiano del Diabete tipo I) [Bruno 2010] ha esaminato l'andamento temporale della patologia nei bambini di età compresa tra 0 e 14 anni, nei registri italiani. Il tasso di incidenza è risultato pari a 12,26 per 100.000 persone/anno, significativamente più alto nei ragazzi (13,13 - IC 95% 12,66-13,62) rispetto alle ragazze (11,35 - IC 95% 10,90-11,82). A livello regionale, uno studio retrospettivo di popolazione condotto nella regione Lombardia, ha valutato l'incidenza, la prevalenza e la mortalità della popolazione combinata con soggetti DM1 e DM2. Lo studio ha riportato un aumento della prevalenza dal 3,0% nel 2000 al 4,2% nel 2007, mentre l'incidenza è rimasta costante durante il periodo di studio con un tasso di 4/1000 all'anno. Lo studio ha riportato anche un tasso di mortalità del 43,2/1000 nel 2001 e del 40,3/1000 nel 2007 con una diminuzione del 6,7% [Monesi 2012].

Analogamente, nella regione Veneto, la valutazione retrospettiva di banche dati sanitarie di tipo amministrativo ha mostrato che l'incidenza del DM1 pediatrico era di 16,5/100.000 persone/anno mentre la prevalenza era di 126 casi/100.000 abitanti [Marigliano 2015].

Infine, uno studio condotto sulla popolazione residente nella provincia di Torino, di età compresa tra 30 e 49 anni, nel periodo tra il 1999 e il 2001, ha identificato i soggetti diabetici attraverso i centri diabetologici nonché i flussi informativi centralizzati. Lo studio ha riscontrato un'incidenza totale (maschi e femmine) di DM1 di 7,3 per 100.000 persone-anno (IC 95%: 6,2–8,6) e un'incidenza di DM2 di 50,7 (IC 95%: 47,7–54,0) [Bruno 2005]. [A0007, A0023, A0006]

Uso corrente della tecnologia in Italia

Dal Flusso Consumi, sono state individuate informazioni sull'utilizzo del dispositivo Eversense®XL relativamente al secondo semestre del 2018 (compatibile con la disponibilità commerciale, dichiarata dal produttore, da maggio 2018) e il primo trimestre 2019 (ultimi dati disponibili alla data di consultazione e in via di consolidamento). Nel periodo in esame, un totale di 37 strutture, appartenenti a 13 Regioni, ha comunicato il consumo di Eversense® XL con un range d'utilizzo pro capite che varia da 1 ad 89 unità. Il numero mediano di strutture per Regione risulta essere uguale a 3 ed ogni struttura ha registrato un consumo mediano del dispositivo pari a 9 e a 6 rispettivamente per i mesi del 2018 e del 2019 (Tabella 2.1).

Tabella 2.1: Consumo di Eversense® XL per numero di strutture utilizzatrici nelle Regioni italiane.

| Regione | 2018 (maggio-dicembre) | | 2019 (gennaio-marzo) | |
|---|---------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | n. strutture* | Quantità | n. strutture* | Quantità |
| Piemonte | 2 | 61 | 2 | 19 |
| Lombardia | 3 | 29 | 2 | 4 |
| Veneto | 2 | 7 | 3 | 6 |
| Friuli Venezia Giulia | 3 | 22 | 3 | 27 |
| Liguria | 2 | 22 | 1 | 2 |
| Emilia - Romagna | 3 | 50 | 2 | 31 |
| Marche | 1 | 3 | - | - |
| Lazio | 4 | 72 | 4 | 94 |
| Abruzzo | 3 | 13 | 2 | 4 |
| Campania | 3 | 147 | 4 | 47 |
| Puglia | 3 | 43 | 3 | 25 |
| Calabria | 3 | 56 | 3 | 30 |
| Sicilia | 1 | 9 | 1 | 1 |
| Totale | 33 | 534 | 30 | 290 |
| N. mediano di device utilizzati per struttura | | 9 | | 6 |
| Range device utilizzati per struttura | | 1 - 89 | | 1 - 72 |

* Complessivamente, nel periodo di riferimento (2018/2019), il consumo di Eversense® XL è stato rendicontato da 37 strutture

Fonte: Elaborazione AGENAS su dati NSIS – Report CNS_029, dati scaricati il 25/07/2019

Il produttore ha dichiarato che, dalla sua introduzione a maggio del 2018 e fino a febbraio 2019, in Italia sono stati distribuiti 1.994 trasmettitori e 2.700 sensori. Ad oggi, il dispositivo Eversense® XL RT-CGM system è utilizzato in tutte le Regioni italiane da circa 800 pazienti (eccetto in Valle d'Aosta e nella Provincia Autonoma di Trento). [A0011]

Discussione

In Italia sono stati condotti diversi studi di popolazione che hanno esaminato l'epidemiologia del diabete. I dati mostrano una variazione sia nell'incidenza che nella prevalenza per entrambe le tipologie di diabete mellito. L'incidenza di DM1 varia tra 7 e 16 casi per 100.000 residenti per anno, mentre la prevalenza di DM1 oscilla tra 126 e 167 per 100.000 residenti. Tale variabilità potrebbe essere legata alla tipologia delle fonti di dati utilizzate, tenuto conto che nessuno dei database da cui sono stati estratti i dati sono stati opportunamente validati. Inoltre, non vi sono dati robusti di morbilità e mortalità. La prevalenza per i soggetti DM2 è rimasta intorno al 4-5%. I dati sulla mortalità sono risultati generalmente poco esaminati ma uno studio riporta una diminuzione del tasso di mortalità.

Per quanto riguarda l'utilizzo del dispositivo Eversense® XL i dati desumibili dal NSIS-*Flusso Consumi* e trasmessi dalle Regioni (al 25/07/2019) sembrerebbero non essere sufficienti a fornire una stima realistica dell'effettivo consumo sul territorio nazionale e si discostano notevolmente da quanto dichiarato dal produttore.

Bibliografia

Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (AAZ), Main Association of Austrian Social Security Institutions (HVB), The Norwegian Institute of Public Health (NIPHNO). Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin. Joint Assessment. Zagreb: EUnetHTA; 2018. Report No.: OTJA08.

Almdal, T., H. Scharling, J. S. Jensen and H. Vestergaard (2004). "The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up." *Arch Intern Med* 164(13): 1422-1426.

Brocco, S., C. Visentin, U. Fedeli, E. Schievano, A. Avogaro, M. Andretta, F. Avossa and P. Spolaore (2007). "Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases." *Cardiovasc Diabetol* 6: 5.

CINECA-SID: Osservatorio ARNO Diabete - Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2019. Volume XXXI - Collana Rapporti ARNO.

<https://www.cineca.it/progetti/osservatorio-arno>

DCCT (1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group." *N Engl J Med* 329(14): 977-986.

Langendam, M., Y. M. Lijff, L. Hooft, J. H. Devries, A. H. Mudde and R. J. Scholten (2012). "Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus." *Cochrane Database Syst Rev* 1: Cd008101.

Higgins Julian P T, Altman Douglas G, Gøtzsche Peter C, Jüni Peter, Moher David, Oxman Andrew D et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials *BMJ* 2011; 343 :d5928

Istat 2016 Il diabete in Italia: https://www.istat.it/it/files//2017/07/REPORT_DIABETE.pdf

Manuale delle Procedure HTA, Agenas, Rome, 2018
http://www.agenas.it/images/agenas/hta/Manuale_delle_procedure_HTA_def_20.9.2018_full.pdf

Monesi, L., M. Baviera, I. Marzona, F. Avanzini, G. Monesi, A. Nobili, M. Tettamanti, L. Cortesi, E. Riva, I. Fortino, A. Bortolotti, G. Fontana, L. Merlino and M. C. Roncaglioni (2012). "Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study." *Diabet Med* 29(3): 385-392.

Piano triennale di prevenzione della corruzione e per la trasparenza 2019-2021
http://www.agenas.it/images/agenas/trasparenza/piano_corruzione_trasparenza/PTPCT_2019-2021_def.pdf

WHO (2019). Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ADA 2020 (American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - Diabetes Technology. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1): S77-S88.

Almdal, T., H. Scharling, J. S. Jensen and H. Vestergaard (2004). "The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up." *Arch Intern Med* 164(13): 1422-1426.

Aronson, R., A. Abitbol and K. S. Tweden (2019). "First assessment of the performance of an implantable continuous glucose monitoring system through 180 days in a primarily adolescent population with type 1 diabetes." *Diabetes Obes Metab* 21(7): 1689-1694.

Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) – Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.

Barnard, K. D., J. Kropff, P. Choudhary, S. Neupane, S. C. Bain, C. Kapitza, T. Forst, M. Link, C. Mdingi and J. H. DeVries (2018). "Acceptability of Implantable Continuous Glucose Monitoring Sensor." *J Diabetes Sci Technol* 12(3): 634-638.

Brocco, S., C. Visentin, U. Fedeli, E. Schievano, A. Avogaro, M. Andretta, F. Avossa and P. Spolaore (2007). "Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases." *Cardiovasc Diabetol* 6: 5.

Bruno, G., M. Maule, F. Merletti, G. Novelli, A. Falorni, A. Iannilli, L. Iughetti, E. Altobelli, G. d'Annunzio, S. Piffer, P. Pozzilli, D. Iafusco, M. Songini, F. Roncarolo, S. Toni, F. Carle and V. Cherubini (2010). "Age-period-cohort analysis of 1990-2003 incidence time trends of childhood diabetes in Italy: the RIDI study." *Diabetes* 59(9): 2281-2287.

Bruno, G., E. Pagano, E. Rossi, S. Cataudella, M. De Rosa, G. Marchesini, R. Miccoli, O. Vaccaro and E. Bonora (2016). "Incidence, prevalence, costs and quality of care of type 1 diabetes in Italy, age 0–29 years: The population-based CINECA-SID ARNO Observatory, 2002–2012." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 26(12): 1104-1111.

Bruno, G., C. Runzo, P. Cavallo-Perin, F. Merletti, M. Rivetti, S. Pinach, G. Novelli, M. Trovati, F. Cerutti and G. Pagano (2005). "Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy." *Diabetes Care* 28(11): 2613-2619.

Christiansen, M., T. Bailey, L. Klaff, R. Brazg and K. Tweden (2019). "The Official Journal of ATTD Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Conference Berlin, Germany—February 20–23, 2019." *Diabetes Technology & Therapeutics* 21(S1): A-1-A-164.

Christiansen, M. P., L. J. Klaff, T. S. Bailey, R. Brazg, G. Carlson and K. S. Tweden (2019). "A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy and Safety of an Implanted Continuous Glucose Sensor: The PRECISION Study." *Diabetes Technol Ther* 21(5): 231-237.

Christiansen, M. P., L. J. Klaff, R. Brazg, A. R. Chang, C. J. Levy, D. Lam, D. S. Denham, G. Atiee, B. W. Bode, S. J. Walters, L. Kelley and T. S. Bailey (2018). "A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II." *Diabetes Technol Ther* 20(3): 197-206.

Condren, M., S. Sabet, L. J. Chalmers, T. Saley and J. Hopwood (2019). "Technology for Augmenting Type 1 Diabetes Mellitus Management." *J Pediatr Pharmacol Ther* 24(2): 99-106.

Danne, T., H. J. Bangstad, L. Deeb, P. Jarosz-Chobot, L. Mungaie, B. Saboo, T. Urakami, T. Battelino and R. Hanas (2014). "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes." *Pediatr Diabetes* 15 Suppl 20: 115-134.

DCCT (1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group." *N Engl J Med* 329(14): 977-986.

Frontoni, S., A. Lapolla, M. C. Ponziani and A. De Micheli (2014). "Standard Italiani 2.0 AMD-SID standard italiani per la cura del diabete mellito 2014." *Il Diabete* 26: 148-154.

Higgins, J. P. T., D. G. Altman and J. A. C. Sterne (2011). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org.

Langendam, M., Y. M. Lujif, L. Hooft, J. H. Devries, A. H. Mudde and R. J. Scholten (2012). "Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus." *Cochrane Database Syst Rev* 1: Cd008101.

Marigliano, M., E. Tadiotto, A. Morandi, A. Sabbion, G. Contreas, F. Avossa, U. Fedeli and C. Maffei (2015). "Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in the pediatric population in Veneto Region, Italy." *Diabetes Research and Clinical Practice* 107(3): e19-e21.

Monesi, L., M. Baviera, I. Marzona, F. Avanzini, G. Monesi, A. Nobili, M. Tettamanti, L. Cortesi, E. Riva, I. Fortino, A. Bortolotti, G. Fontana, L. Merlino and M. C. Roncaglioni (2012). "Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study." *Diabet Med* 29(3): 385-392.

Olafsdottir, A. F., W. Polonsky, J. Bolinder, I. B. Hirsch, S. Dahlqvist, H. Wedel, T. Nystrom, M. Wijkman, E. Schwarcz, J. Hellman, T. Heise and M. Lind (2018). "A Randomized Clinical Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring on Nocturnal Hypoglycemia, Daytime Hypoglycemia, Glycemic Variability, and Hypoglycemia Confidence in Persons with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections (GOLD-3)." *Diabetes Technol Ther* 20(4): 274-284.

Rewers, M. J., K. Pillay, C. de Beaufort, M. E. Craig, R. Hanas, C. L. Acerini and D. M. Maahs (2014). "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes." *Pediatr Diabetes* 15 Suppl 20: 102-114.

Scaramuzza, A., V. Cherubini, S. Tumini, R. Bonfanti, P. Buono, F. Cardella, G. d'Annunzio, A. P. Frongia, F. Lombardo, A. C. Monciotti, I. Rabbone, R. Schiaffini, S. Toni, S. Zucchini, G. Frontino and D. Iafusco (2014). "Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by the ISPED." *Acta Diabetol* 51(2): 173-184.

Scholten, K. and E. Meng (2018). "A review of implantable biosensors for closed-loop glucose control and other drug delivery applications." *Int J Pharm* 544(2): 319-334.

Valent, F., R. Candido, E. Faleschini, L. Tonutti, C. Tortul, M. Zanatta, G. Zanette and L. Zanier (2016). "The incidence rate and prevalence of pediatric type 1 diabetes mellitus (age 0-18) in the Italian region Friuli Venezia Giulia: population-based estimates through the analysis of health administrative databases." *Acta Diabetol* 53(4): 629-635.

van Enter, B. J. and E. von Hauff (2018). "Challenges and perspectives in continuous glucose monitoring." *Chem Commun (Camb)* 54(40): 5032-5045.

WHO (2019). *Classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

3. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia

Domande di ricerca

| ID | AE (quesito di ricerca) |
|-------|---|
| B0001 | Cosa è il sistema per il monitoraggio in continuo della glicemia <i>real time</i> (RT-CGM) con sensore di lunga durata e quali sono i suoi comparatori? |
| B0002 | Quali sono i benefici attesi del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata rispetto ai comparatori? |
| B0003 | In che fase di sviluppo e di implementazione si trova il sistema RT-CGM con sensore di lunga durata e i suoi comparatori? |
| B0004 | Chi sono gli utilizzatori del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata e dei comparatori ed in quale contesto e livello di cura vengono forniti? |
| A0020 | Per quali indicazioni il sistema RT-CGM con sensore di lunga durata ha ricevuto l'autorizzazione al commercio o la marcatura CE? |
| B0008 | Che tipo di requisiti strutturali specifici sono necessari per l'utilizzo del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata e dei suoi comparatori? |
| B0009 | Quali attrezzature e forniture sono necessarie per l'utilizzo del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata e dei comparatori? |
| A0021 | Qual è lo stato del rimborso del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata? |

Metodi

Il presente capitolo è stato elaborato estraendo dal report originario [OTJA08] le informazioni relative alla tecnologia di interesse e ai suoi comparatori, adattandole, quando necessario, al contesto italiano ed aggiornandole al periodo di stesura (ottobre 2019). Le caratteristiche tecniche della tecnologia di interesse, il suo stato regolatorio, le informazioni legate al suo utilizzo e le sue modalità di rimborso sono state aggiornate sulla base delle informazioni raccolte attraverso un questionario strutturato inviato al produttore della tecnologia (vedi dettagli in Appendice 1). Quest'ultimo ha avuto modo di effettuare un controllo sulla correttezza delle informazioni riportate nel presente capitolo, prima della pubblicazione del documento. I comparatori della tecnologia oggetto di valutazione sono stati descritti utilizzando come fonte informativa il report originario [OTJA08].

Risultati

Caratteristiche della tecnologia

Il sistema per il monitoraggio in continuo della glicemia real time (RT-CGM) con sensore di lunga durata [OTJA08] [B0001]

In commercio esiste un solo sistema RT-CGM con sensore impiantabile di lunga durata (oltre 90 giorni e fino a 180) ed è il sistema Eversense[®]XL Continuous Glucose Monitoring System, prodotto da Senseonics Inc. e distribuito in Italia da Roche Diabetes Care Italy S.p.A.

Il sistema include un sensore sottocutaneo, un trasmettitore rimovibile posizionato sul sensore e una applicazione per visualizzare i dati attraverso uno smartphone. Il sensore di Eversense[®]XL è un fluorometro miniaturizzato che utilizza l'intensità della fluorescenza per misurare il glucosio nel fluido interstiziale. Il sensore viene inserito da personale medico per via sottocutanea, sulla parte superiore del braccio e rimane in posizione per tutta la durata operativa (fino a 180 giorni). Il sensore è racchiuso in un materiale biocompatibile e grazie ad uno speciale polimero fluorescente ed un diodo riesce a rilevare i cambiamenti nella concentrazione di glucosio attraverso le variazioni nell'emissione di luce. Il sensore misura circa 3,5 mm × 18,3 mm e ha un anello in silicone che contiene una piccola quantità di antinfiammatorio (desametasone acetato).

I livelli di glucosio misurati vengono acquisiti dal trasmettitore (37,6 mm × 48,0 mm × 8,8 mm) e inviati via Bluetooth all'applicazione sul cellulare, che avvisa anche quando è il momento di sostituire il sensore. Il trasmettitore è fissato tramite un cerotto biadesivo rimovibile. Esso ha la funzione di alimentare il sensore e fornisce anche allarmi a vibrazione sia "di livello" sia "preventivi" per ipo e iperglicemia in base alle impostazioni scelte dall'utente. La batteria del trasmettitore è ricaricabile e riutilizzabile fino ad un anno.

Per la calibrazione del sistema e per le decisioni terapeutiche è necessario disporre di un sistema di auto-monitoraggio della glicemia capillare indipendente. La calibrazione giornaliera viene effettuata con 2 misure (una al mattino e una alla sera) separate da un intervallo di 10-14 ore.

La lunga durata del sensore ha un potenziale impatto positivo sulla qualità della vita in quanto evita la sostituzione frequente del medesimo. Inoltre, il trasmettitore è rimovibile ed in grado di fornire avvisi tramite vibrazione. Il produttore mette in evidenza anche un ridotto impatto ambientale legato al ricorso meno frequente di dispositivi monouso per la sostituzione del sensore [B0002].

I comparatori

[OTJA08] [B0001] Sistemi per l'auto-monitoraggio della glicemia (self-monitoring blood glucose, SMBG).

Con il termine auto-monitoraggio della glicemia ci si riferisce al controllo della glicemia effettuato in genere direttamente dal paziente presso il suo domicilio. I sistemi SMBG sono dispositivi medici in grado di misurare la concentrazione di glucosio nel sangue, utilizzando come campione una goccia di sangue venoso, arterioso o, molto più comunemente, capillare (dalla puntura di un polpastrello). L'auto-monitoraggio della glicemia è riconosciuto come un approccio terapeutico volto al miglioramento del controllo glicemico e alla riduzione di eventi ipoglicemizzanti poiché mette il paziente con diabete in condizione di modificare la dose del farmaco assunto e correggere la dieta. Sul mercato sono disponibili diversi sistemi SMBG che prevedono generalmente un dispositivo portatile in grado di analizzare una goccia di sangue posta su una apposita striscia. La puntura sul polpastrello viene effettuata con un sistema punge dito.

Sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia real time (RT-CGM)

I sistemi RT-CGM controllano i livelli di glucosio nel fluido interstiziale che circonda le cellule del tessuto sottocutaneo. Queste misurazioni integrano quelle effettuate con un sistema SMBG convenzionale, monitorando continuamente le fluttuazioni dei livelli di glucosio per un periodo di tempo stabilito, identificando in tal modo oscillazioni che non sarebbe possibile identificare con il solo sistema SMBG e notificando al paziente eventuali momenti di ipo o iperglicemia. I sistemi RT-CGM forniscono quindi la concentrazione di glucosio in tempo reale su un display, misurata attraverso un piccolo sensore ad ago inserito nel tessuto sottocutaneo del paziente. Il sensore è collegato ad un trasmettitore. Tutti i sistemi RT-CGM in commercio, fatta eccezione per uno in particolare, necessitano di calibrazione periodica mediante la misurazione della glicemia capillare. Il sensore effettua la misurazione ogni 5-10 secondi calcolando la media di questi valori ogni 5 minuti. I dati vengono memorizzati e rimangono accessibili. A seconda del sistema utilizzato, la durata operativa del sensore va dai 5 ai 90 giorni. Successivamente il sensore va sostituito con uno nuovo.

Sistemi flash per il monitoraggio continuo della glicemia (FGM)

I sistemi FGM si differenziano principalmente dai sistemi RT-CGM convenzionali in quanto il dato è fornito su richiesta, pertanto i valori di glucosio vengono visualizzati solo quando l'utente esegue la scansione del sensore attraverso un lettore o uno smartphone, grazie ad una specifica APP dedicata. Tale sistema non ha la capacità di notifica degli eventi di ipo o iperglicemia. In commercio esiste un solo sistema FGM.

Sistemi integrati per la terapia di infusione sottocutanea continua di insulina (CSII)

I sistemi integrati per la terapia CSII prevedono una stretta interazione fra un sensore sottocutaneo per il glucosio ed un microinfusore per la somministrazione sottocutanea continua di insulina; i due elementi sono connessi da un trasmettitore. La caratteristica dei sistemi "integrati" è di potere regolare la infusione continua di insulina sulla base dei dati del monitoraggio "Real Time". Esistono in commercio sistemi integrati con diverse architetture e gradi diversi di automazione, che vanno dalla semplice sospensione al raggiungimento di livelli di ipoglicemia prestabiliti, alla sospensione "predittiva" che si verifica in previsione di un evento ipoglicemico, valutato sulla base della dinamica dei valori rilevati. I sistemi "ibridi", di recente introduzione, sono dotati di un algoritmo in grado di regolare automaticamente l'infusione basale in risposta alla rilevazione degli scostamenti, in senso sia "ipo" sia "iper", da un target glicemico prestabilito.

Evoluzione e utilizzatori del sistema Eversense®XL

Il sistema Eversense® XL deriva direttamente dal sistema Eversense, lanciato sul mercato europeo nel 2016, e se ne differenzia principalmente per la durata più lunga del sensore: 180 contro 90 giorni. Dal 2017, anno della sua introduzione sul mercato europeo, il sistema Eversense® XL ha subito principalmente un aggiornamento del software (app e algoritmo di misura) e alcune modifiche allo strumentario per l'inserimento sottocutaneo del sensore (informazioni fornite dal produttore).

I comparatori (cioè i sistemi SMBG, gli altri sistemi RT-CGM e il sistema FGM) si trovano in varie fasi di sviluppo e implementazione. Il settore si evolve continuamente per offrire migliori prestazioni e minore invasività. Una panoramica su tutti i sistemi, aggiornata al 2018, è fornita all'interno del documento originario [OTJA08] [B0003].

Gli utilizzatori dei sistemi per l'auto-monitoraggio della glicemia (che si tratti di SMBG, RT-CGM o FGM) devono essere pazienti o *caregiver* con sufficienti capacità di auto-gestione del diabete, che consultano regolarmente il proprio medico e in grado di acquisire familiarità con le caratteristiche e le funzionalità che ciascuna tecnologia offre. L'utilizzatore deve inoltre essere in grado di percepire allarmi sonori e vibrazioni in modo adeguato per riuscire a leggere e/o avvertire le notifiche e gli allarmi di sistema.

Per tutti i dispositivi RT-CGM e FGM, il sensore può essere applicato e rimosso dal paziente stesso (o dal suo *caregiver*), con un apposito applicatore, nel tessuto sottocutaneo del braccio, dell'addome o della parte alta del gluteo. Nel caso di Eversense®XL, la procedura di inserimento e rimozione del sensore viene effettuata, in ambulatorio, da un medico con eventuale assistenza di un infermiere. La

procedura prevede la creazione di una piccola tasca sottocutanea destinata ad ospitare il sensore, previa somministrazione di un anestetico locale (lidocaina) al fine di rendere la procedura meno dolorosa.

I sistemi per l'auto-monitoraggio della glicemia sono prescritti da specialisti (diabetologo/endocrinologo) e utilizzati in ambito domiciliare dal paziente stesso o dal suo *caregiver* [B0004].

Stato regolatorio

Eversense®XL Continuous Glucose Monitoring System è un dispositivo medico appartenente alla classe di rischio dei dispositivi impiantabili attivi ed ha ricevuto la marcatura CE nel settembre 2017 (Tabella 3.1). Il sistema risulta registrato nel Repertorio nazionale dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute, da marzo 2018. Lo studio per ottenere l'approvazione della FDA americana è attualmente in corso (ottobre 2019). Nel manuale di istruzioni, il produttore riporta le indicazioni per l'uso e le controindicazioni (Tabella 3.2) [Manuale Eversense®XL] [A0020].

Tabella 3.1: Stato regolatorio del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata Eversense® XL.

| Nome del sistema | Produttore | Marchio CE | Approvazione FDA | Registrazione RDM |
|--|----------------------------------|------------|------------------|-------------------|
| | Distributore | | | Identificativo |
| Eversense®XL Continuous Glucose Monitoring System | Senseonics, Inc. | 09/2017 | No* | Si |
| | Roche Diabetes Care Italy S.p.A. | | | 1678615 |

* Studio in corso (ottobre 2019) per l'ottenimento dell'approvazione FDA.

Legenda: CE, Conformité Européenne; FDA, Food and Drug Administration; RDM, Banca dati e Repertorio nazionale Dispositivi Medici.

Fonte: Informazioni fornite dal produttore.

Tabella 3.2: Indicazioni per l'uso e controindicazioni del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata Eversense® XL.

| Indicazioni per l'uso | Controindicazioni |
|--|--|
| <p>Il sistema Eversense® XL è indicato per misurare continuamente i livelli di glucosio nel liquido interstiziale in soggetti adulti (di età superiore a 18 anni) affetti da diabete, per tutta la durata operativa del sensore.</p> <p>Il sistema consente di:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) favorire la gestione del diabete; ii) fornire i valori del glucosio in tempo reale; iii) fornire informazioni sulla tendenza del glucosio; iv) fornire avvisi per il rilevamento e la previsione di episodi di glicemia bassa (ipoglicemia) e alta (iperglicemia). <p>I dati storici del sistema permettono eventuali aggiustamenti della terapia.</p> <p>Il sistema è indicato per l'uso aggiuntivo, che integra ma non sostituisce, i dati ottenuti da dispositivi standard per l'automonitoraggio della glicemia.</p> | <p>Il sensore e lo Smart Transmitter sono incompatibili con le procedure di risonanza magnetica per immagini (MRI). Se è necessaria una risonanza magnetica, il sensore deve essere rimosso prima della procedura.</p> <p>Il sistema è controindicato in soggetti sensibili al desametasone o al desametasone acetato.</p> <p>La somministrazione di mannitolo per via endovenosa e in soluzioni per irrigazione, può causare valori glicemici falsamente elevati.</p> |

Fonte: [Manuale Eversense® XL].

Investimenti e strumenti richiesti per l'utilizzo della tecnologia

Per l'utilizzo di Eversense® XL o dei suoi comparatori non sono necessari requisiti strutturali specifici [B0008].

Il sistema Eversense® XL prevede i seguenti componenti [OTJA08]:

- sensore sottocutaneo di lunga durata (fino a 180 giorni);
- trasmettitore;
- smartphone Android (versione 4.4 o successiva) o Apple iPhone® o Apple Watch®;
- App dedicata (Eversense CGM App);
- base di ricarica con cavo USB e adattatore di alimentazione;
- glucometro (per la calibrazione);
- lettore (opzionale, per visualizzare i valori in assenza dello smartphone).

Il medico deve disporre di uno specifico kit che comprende tutti gli strumenti necessari, quali una mascherina per il corretto posizionamento del sensore, un dissetto, uno strumento per l'inserimento del sensore e una confezione di steri strip, 180 cerotti biadesivi da posizionare sul sensore e sostituire quotidianamente (informazioni fornite dal produttore) [B0009].

Rimborso della tecnologia

I sistemi per l'auto-monitoraggio della glicemia nei pazienti con diabete sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. Le Regioni possono adottare provvedimenti specifici per i vari sistemi in commercio al fine di stabilire le modalità e le indicazioni per l'erogazione dei dispositivi e dei consumabili. Tramite il questionario somministrato a febbraio 2019, il distributore per l'Italia dichiarava che il sistema Eversense® XL era diffuso e rimborsato in quasi tutte le regioni, fatta eccezione per la Valle d'Aosta, la PA di Trento, la PA di Bolzano, la Toscana e la Sardegna. [A0021].

Discussione

In commercio dal 2017 e presente sul mercato italiano dal 2018, Eversense[®] XL Continuous Glucose Monitoring System (prodotto da Senseonics Inc. e distribuito in Italia da Roche Diabetes Care Italy S.p.A.) è l'unico sistema RT-CGM con sensore impiantabile di lunga durata (fino a 180 giorni). Il sistema Eversense[®]XL è indicato per misurare in modo continuo e real time i livelli di glucosio nel liquido interstiziale in soggetti adulti (di età superiore a 18 anni) affetti da diabete, per tutta la durata operativa del sensore e per l'uso come dispositivo aggiuntivo (cioè, per integrare, e non sostituire, i dati ottenuti da dispositivi tradizionali per l'automonitoraggio della glicemia).

Il principale beneficio offerto dal sistema Eversense[®] XL è la notevole durata del sensore che arriva fino a 180 giorni, consentendo di ridurre gli eventi di sostituzione che, in altri sistemi presenti sul mercato, possono avere una frequenza assai più elevata (da 3 a 90 giorni). Tuttavia, l'inserimento del sensore del sistema Eversense[®]XL deve essere effettuato da personale medico poiché prevede una piccola incisione sulla cute. Il produttore ha dichiarato che, a febbraio 2019, il sistema risultava erogato e rimborsato in 15 Regioni/PA..

In generale, i sistemi per l'auto-monitoraggio della glicemia nei pazienti diabetici sono erogati dal Servizio Sanitario Nazionale. Tuttavia, le modalità e le indicazioni per l'erogazione dei dispositivi sono stabiliti a livello regionale e possono quindi esistere differenze tra le varie regioni.

Bibliografia

[OTJA08] Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (AAZ), Main Association of Austrian Social Security Institutions (HVB), The Norwegian Institute of Public Health (NIPHNO). Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin. Joint Assessment. Zagreb: EUnetHTA; 2018. Report No.: OTJA08.

Eversense® XL – Manuale di istruzioni. (data ultimo accesso: 15 ottobre 2019).

4. Efficacia clinica e sicurezza

Domande di ricerca

| ID | Domanda di ricerca |
|-------|--|
| D0001 | Qual è il beneficio atteso del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata sulla mortalità? |
| D0005 | Qual è l'effetto del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata sui sintomi, sulla gravità e sulla frequenza del diabete mellito? |
| D0006 | Qual è l'effetto del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata sulla progressione del diabete mellito? |
| D0011 | Qual è l'effetto del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata sullo stato funzionale del paziente? |
| D0016 | In che modo l'utilizzo del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata può incidere sulle attività della vita quotidiana? |
| D0012 | Qual è l'effetto del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata sullo stato di salute corretto per la qualità di vita generale? |
| D0013 | Qual è l'effetto del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata sullo stato di salute corretto per qualità di vita specifica per il diabete mellito? |
| D0017 | I pazienti sono soddisfatti dell'utilizzo di Eversense® XL? |

Metodi

Per l'aggiornamento del documento EUnetHTA sono state elaborate strategie di ricerca ex novo sulle seguenti banche dati elettroniche: Medline, Cochrane Library, Embase e ClinicalTrials.gov (Appendice 2). La struttura del PICOD (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Design of studies) è riportata nella tabella seguente.

Tabella 4.1- Struttura PICOD declinata ai fini del presente documento di adattamento italiano.

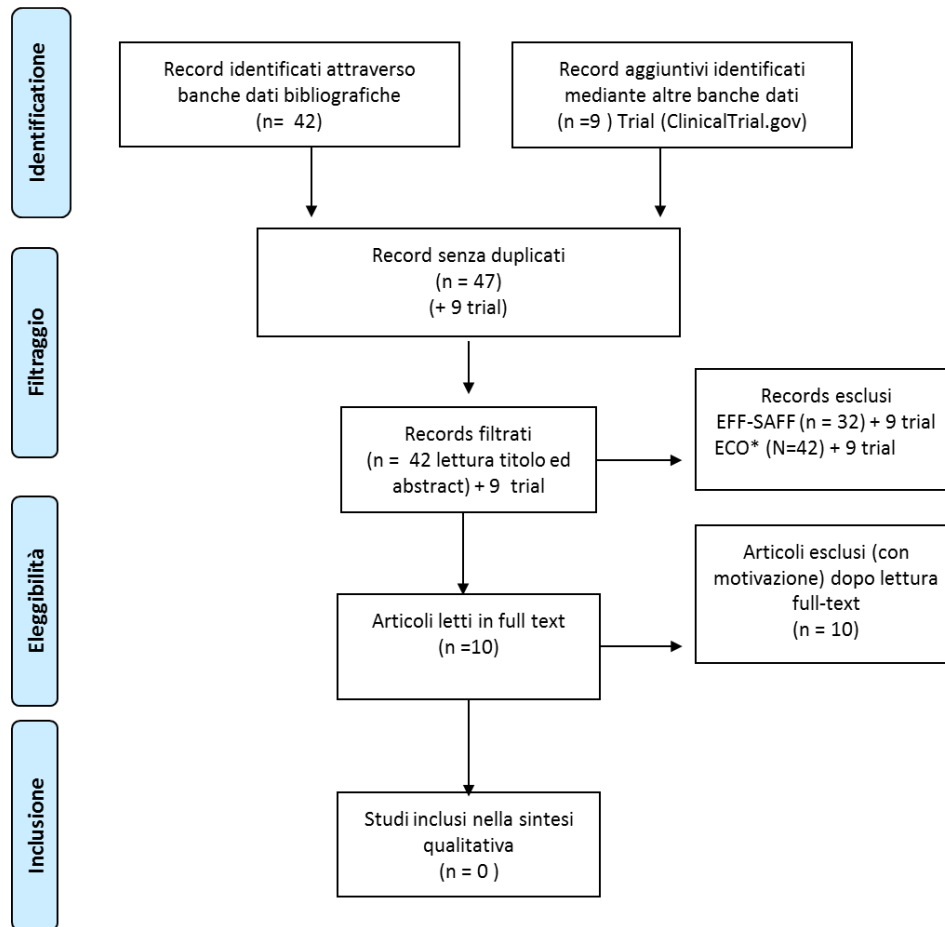
| | |
|--|--|
| Popolazione | Pazienti con diabete mellito (Tipo 1 o Tipo 2) trattati con insulina (con microinfusore o terapia multi iniettiva) |
| Intervento | Monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale (RT-CGM) con dispositivi di lunga durata (superiore a tre mesi) |
| Comparatore | <p>Sistemi di monitoraggio RT-CGM con durata inferiore ai tre mesi; sistemi FGM e SMBG</p> <p>Pazienti in terapia multi-iniettiva giornaliera (MDII)</p> <p>MDII + Stand-alone CGM lunga durata vs MDII +SMBG</p> <p>MDII + Stand-alone CGM lunga durata vs MDII + Stand-alone CGM di durata inferiore o uguale ai tre mesi</p> <p>MDII + Stand-alone CGM lunga durata vs MDII +FGM</p> <p>Pazienti in terapia con microinfusore (CSII)</p> <p>CSII + Stand-alone CGM lunga durata vs CSII + SMBG</p> <p>CSII + Stand-alone CGM lunga durata vs CSII + Stand-alone FGM</p> <p>CSII + Stand-alone CGM lunga durata vs CSII + Stand-alone CGM durata inferiore o uguale a tre mesi</p> <p>CSII + Stand-alone CGM vs sensor-integrated/augmented (enabled)</p> |
| Outcome | <p>Utilità Clinica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalità 2. Controllo glicemico: cambiamento di HbA1c (emoglobina glicosilata) 3. Incidenza di ipoglicemia sintomatica 4. ricovero per ipoglicemia/iperglicemia 5. iperglicemia e chetoacidosi diabetica 6. Incidenza di coma iperosmolare, iperglicemico (nel diabete di tipo 2) 7. Incidenza di chetoacidosi diabetica (nel diabete di tipo 1) 8. Eventi avversi 9. Qualità della vita/Soddisfazione del paziente 10. Utilizzo delle risorse correlate al diabete mellito (es. numero di visite al pronto soccorso, cure primarie, specialisti, ospedalizzazioni) 11. Numero di stick glicemici, numero di calibrazioni, necessità di ricalibrazione <p>Sicurezza</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eventi avversi da device 2. Abbandono del dispositivo a causa di qualsiasi evento avverso, o anche scarsa compliance. <p>Ambito economico</p> <p>Costo dispositivi CGM di lunga durata; costo efficacia dei dispositivi CGM di lunga durata</p> |
| Disegni di studio | <p>Efficacia e sicurezza: HTA report, revisioni sistematiche, RCT o studi controllati</p> <p>Aspetti economici: Studi primari e di sintesi di costo e di costo efficacia</p> |
| Analisi di sottogruppo (se possibile) | <p>Diabete Mellito di tipo 1 e 2, diabete mellito gestazionale; adulti e bambini in aggiunta (non può essere usato per prendere decisioni senza conferma con le strisce pungi dito) oppure non in aggiunta (può essere utilizzato per prendere decisioni terapeutiche senza utilizzo delle strisce pungi dito);</p> <p>Terapia MDII con pompa per insulina; pazienti con consapevolezza alterata dell'ipoglicemia; pazienti con consapevolezza dell'ipoglicemia</p> |
| Lingua | Inglese, Italiano |

Risultati

Il report EUnetHTA non ha evidenziato alcuno studio pubblicato su Eversense® XL. La strategia di ricerca, effettuata in data 10/07/2019 presso le succitate banche dati, ha restituito 42 record pubblicati dal 01/01/2018 di cui 10 sono risultati potenzialmente eleggibili e pertanto sono stati recuperati i relativi full-text. La lettura di tali articoli ha portato alla esclusione di tutti gli studi per le seguenti motivazioni: tre revisioni sono risultate narrative [Scholten and Meng 2018, van Enter and von Hauff 2018, Condren 2019]; cinque articoli, che hanno valutato il dispositivo di interesse, sono risultati senza il braccio di controllo [Barnard 2018, Christiansen 2018, Aronson 2019, Christiansen 2019, Christiansen 2019]; uno studio ha valutato l'efficacia di un dispositivo CGM che non era a lungo termine [Olafsdottir 2018]; uno studio il cui obiettivo era quello di valutare l'efficacia del desametasone nel ridurre la risposta infiammatoria dopo impianto del sensore. Non vi sono studi inclusi e non è stato pertanto possibile dare una risposta a nessuna delle domande di ricerca selezionate.

La flow chart di descrizione del processo di selezione degli studi è riportata nella Figura 4.1.

Figura 4.1: Flow-chart secondo PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097). RCT randomized controlled stud7, OS Observational study, SR systematic review, HTA Health Technology assessment.



* Sono stati filtrati anche i record per l'identificazione di potenziali studi economici sulla tecnologia valutata.

Studi in corso

La ricerca su *ClinicalTrial.gov* ha identificato nove studi clinici potenzialmente pertinenti. Di questi solo due su RT-CGM con sensore di lunga durata. Gli studi sono stati comunque esclusi in quanto non ancora conclusi. Il primo è uno studio clinico randomizzato (NCT03445065), non in cieco, condotto in Francia il cui obiettivo è la valutazione dei vantaggi dell'utilizzo di un sensore a lunga durata (Eversense® XL) per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) in pazienti trattati con insulina con DM1 e DM2. Il secondo (NCT03808376) è uno studio clinico prospettico e multicentrico, non in cieco, condotto negli USA, ed ha l'obiettivo di valutare l'accuratezza delle misurazioni del sistema Eversense® per il monitoraggio del glucosio rispetto alle misurazioni standard di riferimento fino a 180 giorni di utilizzo del sensore. Una sintesi dei due trial in corso è riportata nella tabella seguente (Tabella 4.2).

Tabella 4.2 – Descrizione trial in corso (ClinicalTrial.Gov) su Eversense

| NCT | NCT03445065 | NCT03808376 |
|-----------------------------|---|---|
| Titolo | Vantaggi di un sistema di monitoraggio continuo del glucosio impiantabile a lungo termine per adulti con diabete - Francia Randomizzato Studio Clinico randomizzato Francese (Benefits of a Long Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System for Adults With Diabetes - France Randomized Clinical Trial) | Studio PROMISE: una valutazione prospettica e multicentrica dell'accuratezza e della sicurezza di un sensore impiantabile per la misurazione continua del glucosio della durata fino a 180 giorni PROMISE Study: A Prospective, Multicenter Evaluation of Accuracy and Safety of an Implantable Continuous Glucose Sensor Lasting up to 180 Days |
| Dispositivo valutato | Eversense® XL Comparatore: sistemi SMBG e FMG usati dai pazienti abitualmente | The Eversense® 180 CGM System |
| N pazienti previsti | 324 pazienti: <ul style="list-style-type: none"> coorte 1: 159 pazienti con HbA1c > 8% randomizzati in due gruppi: gruppo 1 - pazienti che utilizzano il sistema impiantabile con sensore (CGM) (CGM) e gruppo di controllo – pazienti che utilizzano sistemi SMBG o FGM con sistema CGM in autolog mode. coorte 2: 165 pazienti con Diabete di tipo 1 con ipoglicemia che utilizzano più di 1,5 ore al giorno con sensore (<70 mg/dl) randomizzati in due due gruppi: gruppo 1 - pazienti che utilizzano il sistema impiantabile con sensore (CGM) (CGM) e gruppo di controllo – pazienti che utilizzano sistemi SMBG o FGM con sistema CGM in autolog mode. | 181 |
| Outcome primari | <ul style="list-style-type: none"> Percentuale di livelli di HbA1c monitorati dal sistema CGM Eversense [Intervallo di tempo: 180 giorni] HbA1c > 8.0% per i partecipanti nella coorte 1 Percentuale del tempo speso in Ipoglicemia monitorato dal sistema Eversense CGM System [Intervallo temporale: dal giorno 90 al giorno 120] Ipoglicemia con livello di glucosio nel sangue <54 mg/dl | <ul style="list-style-type: none"> MARD (Mean absolute relative difference – differenza assoluta media relativa) [Intervallo temporale: 180 gg] Incidenza di eventi avversi correlati al dispositivo o all'inserzione/rimozione del sensore [Intervallo temporale: 180 gg] |
| Fine dello studio | Giugno 2020 | Marzo 2020 (a maggio 2020 nessun risultato pubblicato su ClinicalTrial.gov) |

Discussione

Il sistema RT-CGM con sensore impiantabile a lungo termine attualmente disponibile in commercio è stato concepito con l'idea di superare il limite dei precedenti sistemi CGM caratterizzati dalla scarsa adesione a lungo termine. Ad oggi, l'accuratezza e la sicurezza del sistema Eversense®XL nei pazienti diabetici sono state prima sperimentate in 71 partecipanti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 [Kropff, 2017] e successivamente, in un secondo trial, con 90 partecipanti, su entrambe le tipologie di diabete. I risultati riportano un buon controllo della glicemia del dispositivo ed una bassa incidenza di lesioni cutanee [Christiansen 2019]. Tuttavia, va precisato che tali studi non risultano inclusi nella nostra revisione della letteratura in quanto, essendo sperimentazioni non randomizzate e senza braccio di controllo, non permettono di valutare adeguatamente l'incidenza degli eventuali effetti collaterali né l'eventuale efficacia. Inoltre, si segnala l'esistenza di due recenti studi [Irace 2020; Tweden 2020] che tuttavia non sono stati oggetto di valutazione del presente report, poiché pubblicati dopo la data di esecuzione della strategia di ricerca.

Dalla ricerca effettuata su *ClinicalTrial.gov* sono stati individuati due trial ancora in corso. Il primo di essi valuterà l'efficacia dell'uso di un sensore di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) a lungo termine in pazienti con DM1 o DM2 in trattamento con insulina. La sperimentazione è in conduzione in Francia e i pazienti, arruolati in due coorti separate, sono randomizzati e assegnati al dispositivo Eversense® XL oppure al controllo che sarà rappresentato dal SMBG (coorte 1) oppure al FGM (coorte 2). Il trial PROMISE valuterà l'accuratezza delle misurazioni del sistema Eversense® 180 CGM rispetto alle misurazioni standard di riferimento e la sicurezza dell'utilizzo del sistema Eversense® 180 CGM in termini di eventi avversi correlati al dispositivo o all'inserimento/rimozione del sensore, nei 180 giorni di follow-up. La sperimentazione è condotta negli USA, prevede un solo braccio di arruolamento caratterizzato da pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con DM1 o DM2 confermato da almeno un anno.

Si ritiene opportuno evidenziare che le nostre argomentazioni, tuttavia, dovrebbero essere interpretate con prudenza, date le caratteristiche sia degli studi individuati che delle fonti informative ad oggi disponibili.

Bibliografia

Christiansen, M., T. Bailey, L. Klaff, R. Brazg and K. Tweden (2019). "The Official Journal of ATTD Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Conference Berlin, Germany—February 20–23, 2019." *Diabetes Technology & Therapeutics* 21(S1): A-1-A-164.

Christiansen, M. P., L. J. Klaff, T. S. Bailey, R. Brazg, G. Carlson and K. S. Tweden (2019). "A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy and Safety of an Implanted Continuous Glucose Sensor: The PRECISION Study." *Diabetes Technol Ther* 21(5): 231-237.

Christiansen, M. P., L. J. Klaff, R. Brazg, A. R. Chang, C. J. Levy, D. Lam, D. S. Denham, G. Atiee, B. W. Bode, S. J. Walters, L. Kelley and T. S. Bailey (2018). "A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II." *Diabetes Technol Ther* 20(3): 197-206.

Irace C, Cutruzzolà A, Nuzzi A, Assaloni R, Brunato B, Pitocco D, Tartaglione L, Di Molfetta S, Cignarelli A, Laviola L, Citro G, Lovati E, Gnasso A, Tweden KS, Kaufman FR. "Clinical use of a 180-day implantable glucose sensor improves glycated haemoglobin and time in range in patients with type 1 diabetes." *Diabetes, obesity & metabolism* ,2020 Feb;(): DOI: 10.1111/dom.13993 clinicaltrials.gov (NCT04160156).

Jort Kropff, Pratik Choudhary, Sankalpa Neupane, Katharine Barnard, Steve C. Bain, Christoph Kapitza, Thomas Forst, Manuela Link, Andrew Dehennis, J. Hans DeVries. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care* Jan 2017, 40 (1) 63-68; DOI: 10.2337/dc16-1525

Tweden KS, Deiss D, Rastogi R, Addaguduru S, Kaufman FR "Longitudinal Analysis of Real-World Performance of an Implantable Continuous Glucose Sensor over Multiple Sensor Insertion and Removal Cycles. *Diabetes technology & therapeutics* ,2020 May;22(5):422-427.

5. Aspetti economici

Domande di ricerca

| ID | Domanda di ricerca |
|--------|---|
| E0001 | Quali tipologie di risorse sono impiegate durante l'utilizzo del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata e dei suoi comparatori (identificazione delle risorse)? |
| E0002 | In che quantità vengono utilizzate le risorse correlate all'utilizzo del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata e dei suoi comparatori (misurazione risorse)? |
| E0009 | Quali sono i costi delle risorse misurati e/o stimati del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata e dei suoi comparatori (valutazione delle risorse)? |
| D00023 | In che modo l'uso del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata modifica il bisogno di altre tecnologie o di utilizzo di risorse? |
| G0007 | Qual è il potenziale impatto sul budget nella implementazione del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata? |
| E0005 | Quali sono gli outcome di salute misurati e/o stimati del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata e dei suoi comparatori (identificazione degli outcome, misurazione e valutazione)? |
| E0006 | Quali sono le differenze stimate nei costi e negli outcome del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata e dei comparatori? |
| E0010 | Quali sono le incertezze sui costi e sulla valutazione economica del sistema RT-CGM con sensore di lunga durata e dei comparatori? |

Metodi

L'analisi degli aspetti economici relativa all'utilizzo dei dispositivi RT-CGM con sensore a lunga durata ha avuto come obiettivo l'analisi dei costi correlati al percorso/percorsi dei pazienti candidati all'utilizzo del dispositivo sulla base degli studi economici pubblicati e risultanti dalla medesima ricerca effettuata per gli ambiti di efficacia e sicurezza. Al fine di riportare il costo di dispositivi Eversense® XL CGM system, utilizzati in Italia, si è fatto riferimento ai flussi informativi del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) per il monitoraggio degli acquisti e costi dei dispositivi medici direttamente acquistati dal Servizio Sanitario Nazionale e, in particolare, "Flusso contratti dei dispositivi medici" (*Flusso Consumi*), a partire dal mese di gennaio 2018. La verifica dei dispositivi acquistati è stata condotta ricercando nella classe CND Z12040115 - SISTEMI PER MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA, il numero di repertorio 1678615 identificati nel Registro Dispositivi Medici del Ministero della Salute. Dal flusso, sono state ricavate informazioni sui costi medi di acquisto del dispositivo Eversense® XL calcolati, per regione, come rapporto fra la somma dei costi di acquisto, determinati in fase di aggiudicazione di gara da parte delle strutture, e le relative quantità acquistate.

Risultati

Ricerca della letteratura

Utilizzando la strategia di ricerca effettuata per la valutazione di efficacia e sicurezza dei dispositivi RT-CGM con sensore di lunga durata, non sono stati trovati studi di costo o costo efficacia sin dalla fase di filtraggio (lettura titolo ed abstract degli studi identificati dalla ricerca effettuata). Non è stato quindi possibile dare risposta alle seguenti domande di ricerca: [E0001; E0002; D00023; G0007; E0005; E0006; E0010]. La flow chart di descrizione del processo di selezione degli studi è riportata nella Figura 4.1 (Capitolo 4). Anche il produttore ha dichiarato (luglio 2019) che non ci sono studi economici riguardanti la tecnologia in esame.

Costo dei dispositivi in Italia

La rilevazione dei costi, dei sistemi RT-CGM con sensore a lunga durata, ha preso come riferimento i periodi maggio-dicembre 2018 e gennaio-marzo 2019 (maggio 2018 è il mese in cui il dispositivo ha iniziato ad essere commercializzato). Alla data di estrazione dei dati (25/07/2019), i valori relativi al primo trimestre 2019 non erano ancora stati consolidati dal Ministero della Salute.

Le regioni che hanno rendicontato l'utilizzo del dispositivo in esame sono complessivamente 13 nel 2018 e 12 nel 2019. Per ogni regione, è stato calcolato il costo medio di acquisto e le quantità medie (tabella 5.1) e, per tali variabili, è stato analizzato lo scostamento, in termini percentuali, dai valori medi totali (figure 5.1 e 5.2).

A livello nazionale, il costo medio di acquisto del dispositivo è pari a 1.900€ nel 2018 (min 442€, max 2.600€) e 1.962€ nel 2019 (min 1.468€, max 3.050€), mentre le quantità medie nei due periodi sono rispettivamente 4,7 e 5,0. In riferimento ai consumi, in particolare, si sottolinea che, per la regione Calabria, sono state riportate complessivamente 56 quantità (così come rilevato nel paragrafo sull'uso corrente della tecnologia) ma solo per 55 di esse è stato indicato il corrispondente prezzo di acquisto. La tabella 5.1 e le figure 5.1-5.2 mostrano una variabilità contenuta: il coefficiente di variazione è rispettivamente del 15% e del 18%, nel 2018 e nel 2019. [E0009]. Infine, il costo di acquisto sembra non dipendere dalla quantità aggiudicata in fase di gara da parte delle strutture, poiché l'indice di correlazione fra le variabili, nei due periodi, è piuttosto debole (rispettivamente -0,20 nel 2018, -0,08 nel 2019).

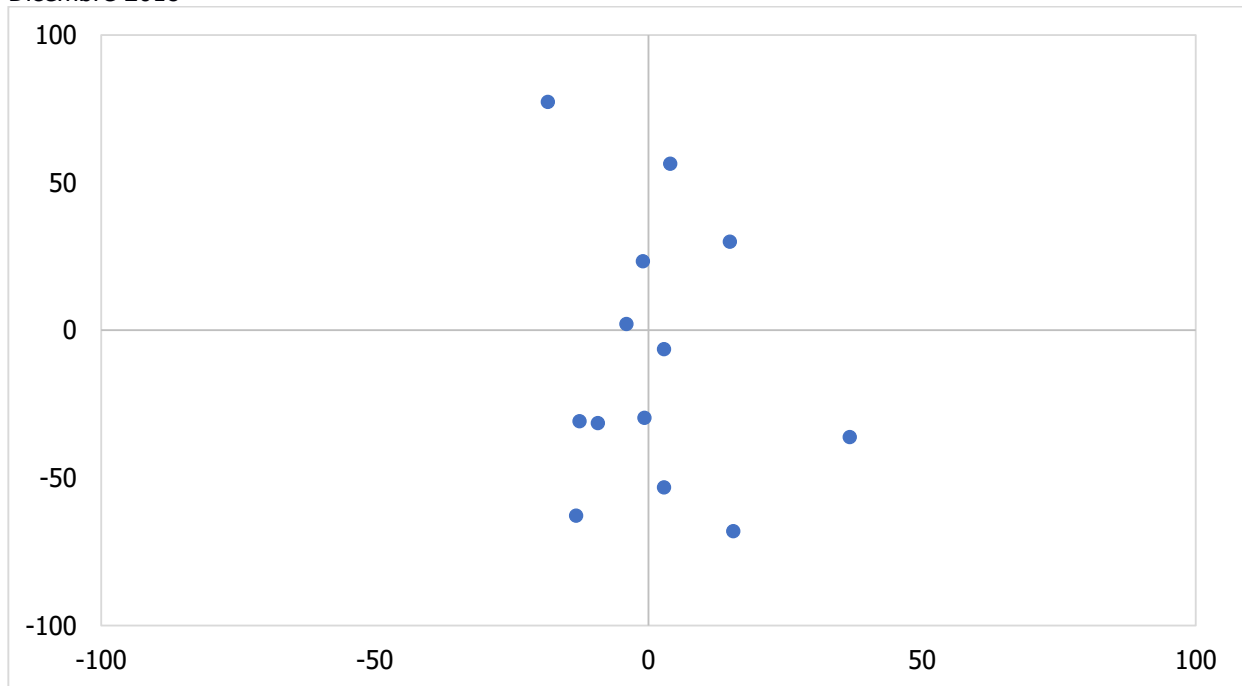
Tabella 5.1 Costo e quantità acquistate dalle strutture del dispositivo Eversense® XL, per regione (2018-2019)

| Regione | Maggio-Dicembre 2018 | | | | Gennaio-Marzo 2019 | | | |
|-----------------|------------------------------|--------------|--------------|------------|--------------------------------|--------------|--------------|------------|
| | Costo di acquisto (€) | | Quantità (n) | | Costo di acquisto (€) | | Quantità (n) | |
| | Medio (min; max) | Mediana | Media | Mediana | Medio (min; max) | Mediana | Media | Mediana |
| Piemonte | 1.882 (1.510;2.158) | 1.672 | 5,8 | 3,0 | 1.680 (1.510;2.158) | 1.726 | 3,8 | 3,0 |
| Lombardia | 1.726 (1.454;2.158) | 1.834 | 3,2 | 2,0 | 1.503 (1.496;1.510) | 1.503 | 2,0 | 2,0 |
| Veneto | 1.649 (936;2.600) | 1.629 | 1,8 | 1,5 | 2.473 (1.768;3.050) | 2.600 | 1,5 | 1,5 |
| Friuli V Giulia | 1.955 (894;2.352) | 2.352 | 2,2 | 2,5 | 2.039 (1.728;2.447) | 2.352 | 4,5 | 3,0 |
| Liguria | 1.955 (1.627;2.184) | 2.137 | 4,4 | 5,0 | 1.482 (1.482;1.482) | 1.482 | 2,0 | 2,0 |
| Emilia Romagna | 1.552 (442;2.600) | 1.768 | 8,3 | 9,0 | 2.010 (1.768;2.094) | 1.931 | 15,5 | 15,5 |
| Marche | 2.195 (2.195;2.195) | 2.195 | 1,5 | 1,5 | -- | -- | -- | -- |
| Lazio | 1.824 (1.468;2.207) | 1.883 | 4,8 | 4,0 | 1.859 (1.468;2.532) | 2.041 | 7,8 | 3,5 |
| Abruzzo | 1.661 (1.627;1.717) | 1.627 | 3,3 | 3,0 | 1.957 (1.812;2.392) | 2.102 | 2,0 | 2,0 |
| Campania | 1.977 (1.755;2.600) | 1.934 | 7,4 | 5,5 | 1.925 (1.768;2.267) | 1.860 | 5,2 | 4,0 |
| Puglia | 1.887 (1.768;2.600) | 1.768 | 3,3 | 2,0 | 2.134 (2.045;2.600) | 2.125 | 3,6 | 3,0 |
| Calabria | 2.183 (1.768;2.600) | 2.261 | 6,1 | 4,0 | 2.226 (1.768;2.971) | 2.045 | 4,3 | 4,0 |
| Sicilia | 2.600 (2.600;2.600) | 2.600 | 3,0 | 3,0 | 2.600 (2.600;2.600) | 2.600 | 1,0 | 1,0 |
| Totale | 1.900 (442;2.600) | 1.909 | 4,7 | 3,0 | 1.962 (1.468;3.050) | 2.043 | 5,0 | 3,0 |

| | | |
|---------------------------------------|--------------|--------------|
| Coefficiente di variazione (%) | 15% | 18% |
| Indice di correlazione | -0,20 | -0,08 |

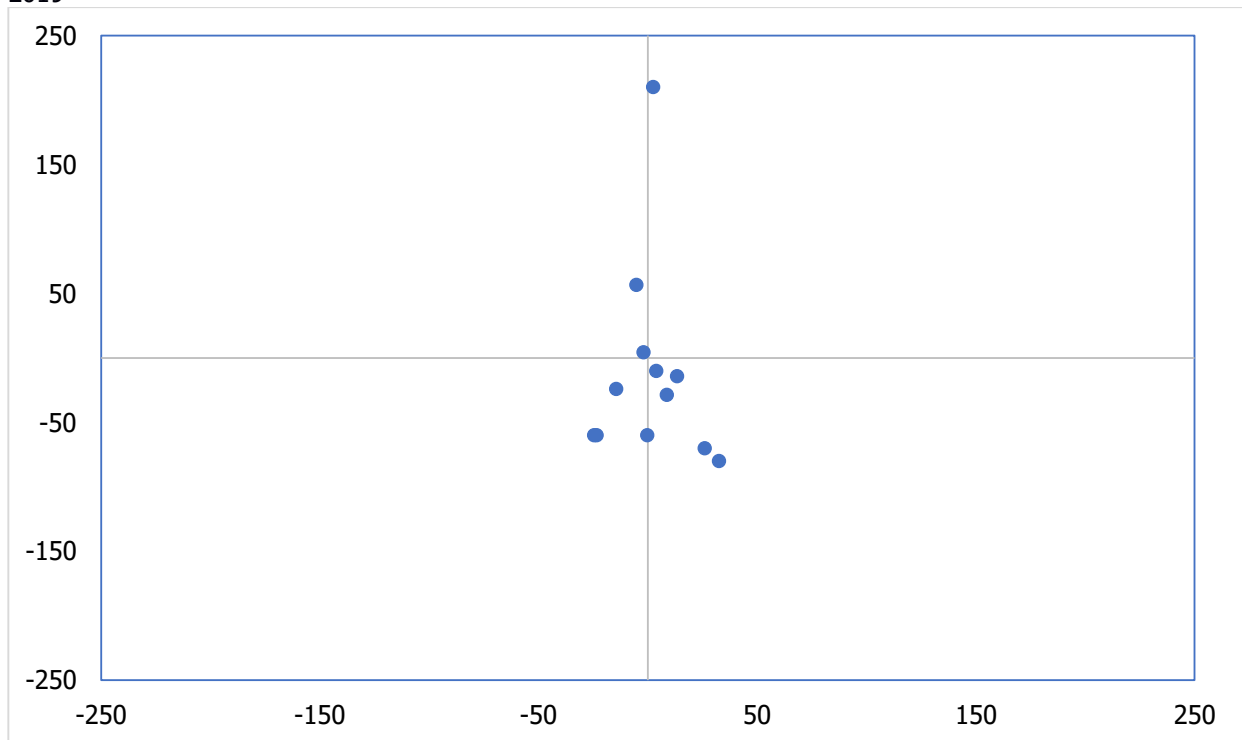
Fonte: Elaborazione Agenas su dati NSIS-Report CNS_008, dati scaricati il 25/07/2019

Figura 5.1. Scostamento % dai valori medi totali del costo di acquisto e quantità, per regione - Maggio - Dicembre 2018



Fonte: Elaborazione Agenas su dati NSIS-Report CNS_008, dati scaricati il 25/07/2019

Figura 5.2. Scostamento % dai valori medi totali del costo di acquisto e quantità, per regione, Gennaio-Marzo 2019



Fonte: Elaborazione Agenas su dati NSIS-Report CNS_008, dati scaricati il 25/07/2019

Discussione

I dispositivi real time per il monitoraggio continuo della glicemia (RT-CGM) rappresentano una parte integrante del processo di gestione del paziente con diabete e una valutazione dei costi è fondamentale per fornire al decisore informazioni in merito alla sostenibilità del sistema. La mancanza di letteratura relativa agli aspetti economici dei dispositivi RT-CGM che utilizzano un sensore a lunga durata in comparazione rispetto ai sistemi tradizionali o rispetto a sistemi RT-CGM in cui il sensore rimane impiantato per un tempo minore, non ha permesso di riportare informazioni utili al fine della identificazione delle risorse necessarie e della loro valorizzazione nell'ambito della prestazione sanitaria di riferimento. Le poche informazioni disponibili dalla letteratura, sono relative ai potenziali benefici per i pazienti (miglioramento del controllo glicemico, riduzione di eventi ipoglicemici, presenza del sensore a lunga durata che consente una gestione della patologia più semplice per il paziente) e alla contestuale riduzione dell'utilizzo di risorse legati all'assistenza (evitare eventi ipoglicemici gravi che richiedono il ricovero, visite ai reparti di emergenza, visite non programmate, assenze dal lavoro). Nel contesto italiano, le uniche informazioni disponibili riguardano pertanto il costo del dispositivo nell'ambito del SSN, così come rilevato dal flusso contratti.

6. Conclusioni

La valutazione di efficacia e sicurezza relativa al dispositivo Eversense[®]XL con sensore di lunga durata non ha identificato studi rispondenti ai criteri di inclusione anche se sono attualmente in corso due studi clinici i cui risultati non sono ancora disponibili. Il dispositivo Exersense[®]XL è in commercio nel nostro paese a partire da marzo 2018, rendicontato nel flusso NSIS da 13 Regioni che riportano un costo mediano di acquisto pari a € 1.909 nel 2018 (periodo maggio-dicembre) e €2.043 nel 2019 (gennaio-marzo).

Appendice 1 – Questionario per i produttori

Agenas is carrying out an Adapted HTA Report on Eversense® XL Continuous Glucose Monitoring Systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin. You are receiving this request in order to integrate information and data relative to the Eversense® XL System to be used in our report for the Italian Ministry of Health (MoH). This will be a public document, so we ask you not to release any confidential information. Please also be aware that the aim of HTA or HS activities is to conduct a factual assessment of the performance of this class of devices. We are interested in the factual accuracy of the document but the interpretation of those facts is our role. Thank you for your support.

Your contribution will be acknowledged, according to your indications, in the final report that will be published, after the public consultation phase, on the MoH and Agenas websites.

Manufacturer/Distributor:

Name of technology:

Contact Person:

Questions for the manufacturer/distributor

Health problem and current use of technology

1. Which group(s) of patients represents the target population for Eversense® XL System?
2. Which other devices or therapies can be considered as the main comparators² of Eversense® XL System?
3. Are there specific ICD9-CM (ICD10-CM) codes that identify the use of the Eversense® XL System (and comparators) in the hospital discharge database or in other national databases?
4. As of today, how many of your Eversense® XL System have been sold in Italy? How many around the world?
5. As of today, how many Italian Regions provide Eversense® XL System? (Please specify if private or public providers).

Description and technical characteristics of technology

6. What is the current phase of development of the model on the market?
7. How many versions/evolutions of the device have been launched to the last version?
8. In case of two or more versions, could you describe the differences between the [n] generations of your device?
9. What is the risk classification of the Eversense® XL System?
10. Could you please describe the principle of action and the main characteristics of the Eversense® XL System?
11. What is/are the indication(s) of use of the Eversense® XL System? Does the system indications cover all types of diabetes?

2 Comparator is the standard intervention against which the intervention under assessment is compared. The comparator can be usual care, placebo or no intervention, for example best supportive care.

12. What are the warnings, precautions, contraindications for the use of the Eversense® XL System?
13. What disposables and supplies are needed to use the Eversense® XL System?
14. Does the technology require specific equipment/tools? If yes, please provide descriptions and CND (Classificazione Nazionale Dispositivi medici) codes for all of them.
15. Are there similar devices/therapies/procedures that can be considered as “competitors” of the Eversense® XL System? (please specify device names and manufacturers)
16. Could you please provide instructions for use document (IFU) for the Eversense® XL System?

Regulatory aspects

17. Has the Eversense® XL System obtained the CE mark? If yes, When? (please report month and year)
18. Has the Eversense® XL System been approved by the FDA?
 - 18.a If yes, when? (Please report month and year)
 - 18.b If not, please report details on the FDA approval status (if any).
19. When was the Eversense® XL System launched in Italy? And which is/are the registration number(s) on the medical devices’ repertory (RDM) of the Italian Ministry of Health?
20. What is the reimbursement status of the Eversense® XL System in Italy?
21. Are you aware of any difference in the reimbursement of the Eversense® XL System across the Italian regions? If yes, please provide specific regional reimbursement status.
22. Are you aware of any difference in the reimbursement of the Eversense® XL System across Europe? If yes, please provide specific national reimbursement status.

Clinical Effectiveness and Safety

23. Are there comparative clinical studies (on humans) published/ongoing aimed to compare your device versus other treatments? (if yes, please provide full references)
24. Is there any register for data collection and patient’s follow-up? If yes, who runs it? (please specify web-link and/or key-person name and e-mail address)
25. Can you specify the ID number(s) of the ongoing trial(s)?

Costs and economic evaluation

26. What is the list price of Eversense® XL? (please, indicate the price, VAT excluded, for all the equipment needed)
27. Please fill the table below with all the relevant items for a single procedure:

| Item | Number of units | Price per unit (VAT excluded) |
|------|-----------------|-------------------------------|
| | | |
| | | |

28. What is the real cost of your technology (VAT excluded)?

29. Are there economic evaluation studies published/ongoing reporting on Eversense® XL System? (if yes, please report full references)

Organisational aspects

30. Which professionals decide on the use of the Eversense® XL System?
31. Which professionals (nurses, doctors, and other professionals) use Eversense® XL System? Describe the staff involved in terms of skills and number of units.
32. Is there the need of training for the patient or his caregiver ?
- 25.a If yes, who provides it?
- 25.b How much does this training cost and who funds it?
33. How does the procedure using your device differ from the standard of care in terms of need of additional/special equipment/tool, complexity, dedicated human resources?

Patient and Social Aspects

34. Which specific groups of patients may benefit from Eversense® XL System and why?

Appendice 2. Strategia di ricerca

Tecnologia Long-Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System Eversense di Senseonics.

Data esecuzione della ricerca: 10/07/2019

Pubmed

Filtro: dal 01/01/2018

#1 Eversense OR Senseonics items 11

Embase

#1 eversense AND [2018-2019]/py AND [humans]/lim items 33

ClinicalTrials.gov

9 Studies found for: eversense items 9

Cochrane

7 Trials matching eversense in Title Abstract Keyword items 7

Google Scholar

"Eversense" and "Senseonics" and "long-term" and continuous items 20

(ordinati per pertinenza e presi solo primi 20 risultati, dall'anno 2018)

Trip Database

"Eversense" items 10

Dall'anno 2018. Consultati inoltre

- NICE e HIS
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)
- Canadian Health Technology Assessment Agency (CADTH)
- Belgian National Institute for Health and Disability Insurance (NIHDI)
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
- Ludwig Boltzmann Institute (LBI) Austria
- EUnetHTA

Totale 47 items deduplicati

Lista acronimi e abbreviazioni

CGM – Monitoraggio continuo della glicemia

DM - Diabete mellito

FGM – Monitoraggio Flash della glicemia

IC- Intervallo di Confidenza

RT-CGM – Monitoraggio continuo in tempo reale della glicemia

T1DM – Diabete Mellito di tipo 1

T2DM – Diabete Mellito di tipo 2