

D) ATTI DIRIGENZIALI

Giunta regionale

D.G. Welfare

D.d.g. 23 giugno 2017 - n. 7517

Giudizio di priorità Freestyle Libre - Sistema di monitoraggio continuo e non invasivo del glucosio nei fluidi interstiziali di pazienti con diabete mellito in trattamento insulinico intensivo. Presa d'atto del documento tecnico approvato dalla commissione per le tecnologie emergenti, costituita con d.d.g. n. 11776 del 16 novembre 2016, ai sensi della d.g.r. n. X/5671/2016

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la l.r. n. 33/2009, come modificata dalla l.r. 23/2015, che all'art. 5, comma 7, prevede: «La Regione promuove con propri indirizzi l'appropriatezza clinica e organizzativa, l'utilizzo efficiente delle risorse, la valutazione della qualità dei servizi, declinata in termini di accessibilità, efficacia e gradimento degli utenti, la definizione di adeguate metodologie di monitoraggio e controllo dei servizi. In particolare, la Regione, nell'esercizio della predetta funzione di indirizzo: (...)

- b) predispone un programma di valutazione, secondo le più aggiornate metodologie, dell'efficacia delle tecnologie, delle prestazioni, dei modelli assistenziali, dei farmaci, di programmi e offerte nel campo della promozione della salute e della prevenzione;
- c) sulla base delle valutazioni di cui alla lettera b) e conformemente a quanto previsto dal comma 14, fornisce indicazioni circa l'utilizzo appropriato ed efficace di farmaci, dispositivi medici e il governo dell'innovazione in questi settori;

Richiamati:

- la d.g.r. X/4831 del 22 febbraio 2016 «Nuove determinazioni in merito alla valutazione dell'appropriatezza d'uso di dispositivi biomedici e di tecnologie diagnostico-terapeutiche e riabilitative» che, in particolare, aggiorna il processo per la valutazione dell'appropriatezza d'uso di tecnologie innovative (dispositivi biomedici, tecnologie diagnostico-terapeutiche, adattamenti dei percorsi diagnostico-terapeutico-riabilitativi ed assistenziali) al fine del loro ottimale impiego nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale di cui alla d.g.r. n. VIII/7856 del 30 luglio 2008;
- la d.g.r. X/5671 del 11 ottobre 2016 «Ulteriori determinazioni e specificazioni in merito alla d.g.r. X/4831/2016 - Nuove determinazioni in merito alla valutazione dell'appropriatezza d'uso di dispositivi biomedici e di tecnologie diagnostico-terapeutiche e riabilitative» che, in particolare istituisce una Commissione per le Tecnologie Emergenti (CTE) e indirizza la produzione di giudizi di priorità, rapporti tecnici di HTA, giudizi di appropriatezza d'uso delle tecnologie sanitarie;
- il d.d.g. welfare n. 11776 del 16 novembre 2016 «Costituzione della Rete regionale di Assessment HTA e delle Commissioni per le tecnologie sanitarie e adozione degli schemi di riferimento operativi, ai sensi della d.g.r. n. X/5671 dell'11 ottobre 2016» che in particolare provvede, ai sensi della citata d.g.r. alla nomina della Commissione Tecnologie Emergenti (CTE) e individua alcuni schemi di riferimento operativi;

Preso atto che la convenzione tra Regione Lombardia e la ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda prevista dalla citata d.g.r. X/5671 del 11 ottobre 2016, che prevede nell'allegato 2 il supporto da parte della predetta ASST all'istruttoria regionale delle analisi decisionali realizzate dalle Commissioni regionali deputate alle valutazioni di priorità, convenzione sottoscritta in data 17 febbraio 2017, è ancora in fase di implementazione operativa, e che pertanto nella fase di avvio del programma regionale di valutazione HTA dei dispositivi medici e fino alla disponibilità del predetto supporto non è possibile avvalersi di Risposte Rapide, ovvero di analisi non sistematiche di letteratura e della pratica clinica corrente;

Preso atto pertanto che nella fase di avvio del programma le Commissioni regionali deputate alle valutazioni di priorità prendono in esame, tra la documentazione rilevante ai fini della prioritizzazione, oltre alle segnalazioni, alle memorie scritte e alle audizioni in seduta, anche i rapporti di HTA pubblicati da amministrazioni nazionali o estere e altra documentazione indipendente da produttori, distributori ed erogatori di tecnologie sanitarie e società professionali, secondo le indicazioni riportate

nell'allegato 1, sub-allegato 4 (Processo e procedure) della citata d.g.r.;

Preso atto che:

- in data 12 giugno 2016 la ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo, ha depositato, secondo le procedure di segnalazione indicate nella citata d.g.r. una proposta di valutazione del dispositivo medico «FreeStyle Libre - Flash Glucose Monitoring (FGM)» prodotto da Abbott Diabetes Care s.r.l.;
- la U.O. Programmazione Polo Ospedaliero, avvalendosi della citata CTE, ha istruito il giudizio di priorità sulla tecnologia in oggetto secondo le procedure indicate nell'allegato 1 della citata d.g.r. come innanzi precisato;
- la CTE ha elaborato il giudizio di priorità nella prospettiva del Servizio Socio-sanitario Lombardo (SSL) riportato nell'allegato 1, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- nel periodo dall'1 febbraio al 30 marzo 2017 è rimasta disponibile sul gestionale operativo del programma regionale di HTA all'indirizzo <https://htadm-lombardia.ats-pavia.it/> la procedura per la raccolta di memorie scritte da parte di soggetti interessati, secondo le indicazioni della citata d.g.r. X/5671 (sub-allegato 2: Ruolo dei soggetti coinvolti nelle valutazioni) e che durante questo periodo sono pervenute sei memorie scritte da parte di altrettanti diabetologi lombardi e una da parte di un coordinamento di associazioni di pazienti affetti da diabete;
- sulla base della segnalazione, della documentazione indipendente da produttori, delle memorie scritte pervenute nonché dei punteggi e dei commenti espressi la CTE ha predisposto e approvato il giudizio di priorità riportante le motivazioni per la raccomandazione proposta alla Regione Lombardia;

Considerato che il giudizio di priorità conclude che il sistema di monitoraggio non invasivo del glucosio interstiziale FGM FreeStyle Libre è raccomandabile per l'adozione nel SSL per pazienti con diabete di Tipo 1 e di Tipo 2 che necessitano di trattamento insulinico intensivo, che abbiano avuto effettiva esperienza di automonitoraggio della glicemia capillare, che siano in grado di indossare di continuo il dispositivo, che siano stati adeguatamente informati e formati per l'utilizzo e per la interpretazione delle informazioni prodotte dal sistema nell'ambito di un piano di trattamento specifico redatto e monitorato da un medico diabetologo. Il piano dovrebbe comprendere:

- la indicazione di uso del FGM FreeStyle Libre quale:
 - A) integrazione del SMBG (automonitoraggio glicemico) con punture multiple, oppure
 - B) sostituzione del SMBG;
- la programmazione di controlli per la verifica dell'impatto sugli obiettivi di ottimizzazione metabolica personalizzata;

Ritenuto di prendere atto del documento tecnico «Giudizio di Priorità FreeStyle Libre - Sistema di monitoraggio continuo e non invasivo del glucosio nei fluidi interstiziali di pazienti con diabete mellito in trattamento insulinico intensivo», allegato 1 parte integrante del presente provvedimento;

Ritenuto di diffondere detto giudizio di priorità agli operatori delle ATS, delle ASST e degli IRCCS di diritto pubblico e privato, nonché alle strutture sanitarie private accreditate quali indicazioni per l'utilizzazione appropriata del sistema di monitoraggio continuo e non invasivo del glucosio nei fluidi interstiziali Free Style Libre nei pazienti con diabete mellito in trattamento insulinico intensivo;

Ritenuto di disporre la pubblicazione del presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia, sul Portale della Regione Lombardia e sul gestionale operativo del programma regionale HTA all'indirizzo <https://htadm-lombardia.ats-pavia.it/>;

Dato atto che il presente provvedimento conclude il relativo procedimento nei termini e nelle forme previsti ai sensi di legge e della citata d.g.r. n. X/5671 dell'11 ottobre 2016;

Visti:

- il d.p.c.m. del 29 novembre 2001: «Definizione dei livelli essenziali di assistenza»;
- il d.p.c.m. 12 gennaio 2017 «Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del d.l. 30 dicembre 1992, n. 502», pubblicato nella G.U. n. 65 del 18 marzo 2017 ed entrato in vigore il 19 marzo 2017;

DECRETA

Serie Ordinaria n. 26 - Mercoledì 28 giugno 2017

1. Di prendere atto del documento tecnico «*Giudizio di Priorità FreeStyle Libre - Sistema di monitoraggio continuo e non invasivo del glucosio nei fluidi interstiziali di pazienti con diabete mellito in trattamento insulinico intensivo*» - allegato 1, parte integrante del presente provvedimento, approvato dalla Commissione per le Tecnologie Emergenti, costituita con d.d.g. n. 11776 del 16 novembre 2016, ai sensi della d.g.r. n. 5671/2016.

2. Di precisare che il sistema di monitoraggio non invasivo del glucosio interstiziale FreeStyle Libre è raccomandato per l'adozione nel SSL per pazienti con diabete di Tipo 1 e di Tipo 2 che necessitano di trattamento insulinico intensivo, che abbiano avuto effettiva esperienza di automonitoraggio della glicemia capillare, che siano in grado di indossare di continuo il dispositivo, che siano stati adeguatamente informati e formati per l'utilizzo e per la interpretazione delle informazioni prodotte dal sistema nell'ambito di un piano di trattamento specifico redatto e monitorato da un medico diabetologo. Il piano deve comprendere:

- la indicazione di uso del FreeStyle Libre quale:
 - A) integrazione del SMBG (automonitoraggio glicemico) con punture multiple, oppure:
 - B) sostituzione del SMBG;
- la programmazione di controlli per la verifica dell'impatto sugli obiettivi di ottimizzazione metabolica personalizzata.

3. Di diffondere tale giudizio di priorità agli operatori delle ATS, delle ASST e degli IRCCS di diritto pubblico e privato, nonché alle strutture sanitarie private accreditate quali indicazioni per l'utilizzazione appropriata del sistema di monitoraggio continuo e non invasivo del glucosio nei fluidi interstiziali Free Style Libre nei pazienti con diabete mellito in trattamento insulinico intensivo.

4. Di disporre la pubblicazione del presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia, sul Portale della Regione Lombardia e sul gestionale operativo del programma regionale HTA all'indirizzo: <https://htadm-lombardia.ats-pavia.it>.

Il direttore generale
Giovanni Daverio

— • —

PROGRAMMA REGIONALE DI VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE

Giudizio di Priorità' (DGR 5671/2016 allegato 1)

FreeStyle Libre - Sistema di monitoraggio continuo e non invasivo del glucosio nei fluidi interstiziali di pazienti con diabete mellito in trattamento insulinico intensivo

RIASSUNTO

Introduzione: la Commissione Tecnologie Emergenti (CTE) della D.G. Welfare di Regione Lombardia ha effettuato il giudizio di priorità, nella prospettiva del Servizio Socio-sanitario Lombardo (SSL), sulla segnalazione avanzata dalla ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo riguardo al sistema FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care). Il giudizio di priorità corrisponde alla prima delle tre fasi in cui è strutturata l'attività di valutazione delle tecnologie sanitarie, e può essere seguito da una valutazione tecnica approfondita (*assessment*) e completato da una valutazione dell'uso appropriato (*appraisal*).

Materiali e metodi: i componenti della CTE hanno definito l'importanza relativa di 6 dimensioni valutative (rilevanza generale del problema di salute; rilevanza generale, sicurezza, efficacia, impatto economico e finanziario, impatto organizzativo della tecnologia) e dopo esame della segnalazione, di una selezione di documentazione indipendente da produttori e da gruppi di ricerca finanziati da produttori (in carenza del rapporto tecnico previsto dal gruppo di supporto individuato presso ASST Niguarda, in attesa di implementazione) e di 7 memorie scritte di soggetti interessati, hanno attribuito punteggi e relativi commenti per le 6 dimensioni valutative sulla tecnologia proposta. I giudizi personali sono stati assemblati in una bozza di giudizio collegiale con un metodo di analisi decisionale a dimensioni multiple per la elaborazione di un indice di priorità e di una analisi qualitativa dei commenti. I componenti della CTE hanno inoltre espresso un giudizio personale, con metodo qualitativo, sull'impatto della tecnologia proposta riguardo a possibili problematiche di natura etica, sociale e legale. Dopo revisione e in seguito a consultazione pubblica sulla bozza di giudizio, il giudizio complessivo è stato approvato dalla CTE il 2.05.17.

Risultati: l'indice di priorità (0,62 nel *range* teorico tra 0 e 1) posiziona il FreeStyle Libre tra le tecnologie diagnostiche di interesse prioritario per il SSL il cui utilizzo può comportare un valore per la salute maggiore rispetto al valore di altre tecnologie (comparatori) di uso comune nella pratica, con le raccomandazioni e le motivazioni dettagliate di seguito nel presente documento.

Conclusioni: si raccomanda l'adozione del FreeStyle Libre per pazienti con diabete di Tipo 1 e di Tipo 2 come ulteriormente dettagliato nella tabella RACCOMANDAZIONI PER L'APPLICAZIONE NEL SSL (pagine 6-7). In particolare si raccomanda la identificazione di una voce nel flusso delle protesi e la valorizzazione tariffaria solo se il produttore accetta una procedura di rimborso condizionale che consenta la tracciabilità completa di utilizzo del FreeStyle per il monitoraggio e la verifica di esiti clinici (visite, accessi al PS, ricoveri) e di esiti surrogati (profilo glicemico ambulatoriale) e per verificare la praticabilità del risparmio promissorio dichiarato dal produttore stesso in termini di meno visite, meno accessi in PS, meno ricoveri (in alternativa si raccomanda di applicare il medesimo livello tariffario dell'automonitoraggio SGBM standard). L'acquisto dovrebbe avvenire tramite ARCA e la consegna dovrebbe essere effettuata presso le ASST, che dovrebbero curare l'accertamento del piano di trattamento specifico, la consegna diretta al paziente e la raccolta del consenso del paziente per l'utilizzo dei dati per la verifica degli esiti clinici e surrogati, con l'obiettivo di precisare nel tempo i profili di appropriatezza. Si raccomanda di indicare alle ASST la attivazione di un percorso di formazione, anche col contributo del produttore, e in futuro di produttori di prodotti analoghi di imminente introduzione in commercio. Si raccomanda di procedere con una decisione regionale che consenta l'adozione del FreeStyle Libre fin da subito e che possa essere aggiornata in funzione dell'esito della valutazione HTA nazionale recentemente presso il Ministero della Salute (Cabina di regia Dispositivi Medici), coordinata da Agenas in collaborazione con le Regioni. Il giudizio andrà riconsiderato se e quando saranno disponibili informazioni credibili e comparative riguardo all'impatto effettivo del FreeStyle Libre e altri sistemi di monitoraggio nel PDTA del diabete.

Nome scientifico e commerciale	FreeStyle Libre
Produttore	ABBOTT DIABETES CARE LTD
Classe tecnologica	Sistemi per monitoraggio della glicemia
Indicazione o area terapeutica	Diabete mellito
Fase di sviluppo*	Crescita
Dichiarazioni di conformità, classificazioni	Dichiarazione di conformità CE (Direttiva 93/42/CE). Repertorio Dispositivi Medici n. 1205272/R, 1205274/R, 1205277/R, classe CND Z12040115 – Sistemi per monitoraggio della glicemia.
Presenza sul mercato	Dal 2014
Indice di priorità	0,62 (0-1)

* Fase di sviluppo: Ricerca, Emergente, Crescita, Maturità, Obsolescenza.

INTRODUZIONE

Il programma regionale di valutazione delle tecnologie sanitarie in Regione Lombardia è previsto nella Legge Regionale 23, art. 1, e indirizzato dalla Delibera di Giunta Regionale n° 5671 del 11.10.2016.

Il 12.06.2016 la ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo (dr. Roberto Trevisan, USC Malattie Endocrine – Diabetologia) ha avanzato una segnalazione sul sistema Flash Glucose Monitoring secondo le indicazioni della delibera di Giunta Regionale X/5671 del 11.10.2016. La Commissione CTE, nominata con Decreto D.G. Welfare n° 11776 del 12.11.2016, si è insediata il 15.12.2016 e il 12.01.2017 ha avviato la valutazione (fase di priorità) sulla tecnologia segnalata, proseguita nelle riunioni del 16.02, 8.03 e 17.03.2017.

In attesa della implementazione operativa del programma di valutazione (entrata in servizio di 4 laureati a tempo pieno per tre anni in seguito a convenzione tra Regione Lombardia e ASST G.O.M. Niguarda come da DGR citata) non è stato possibile ottenere, tra la documentazione rilevante ai fini della prioritizzazione, la Risposta Rapida (ovvero una analisi non sistematica di letteratura e della pratica clinica corrente) da parte della ASST Niguarda. La CTE ha ritenuto di procedere comunque al giudizio di priorità, in coerenza con le indicazioni regionali (DGR citata, sub-allegato 4 - Processo e procedure - Documentazione rilevante ai fini della prioritizzazione) prendendo in esame i due studi clinici controllati pubblicati al gennaio 2017^{1,2} e rapporti di HTA pubblicati da amministrazioni nazionali o estere o altra documentazione, indipendente dal produttore e dai centri di ricerca coinvolti nelle ricerche finanziate dal produttore (elenco^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,,1516} riportato nelle fonti). La documentazione presa in esame è disponibile per esteso nel gestionale operativo del programma di HTA, nella sezione dedicata alla valutazione in oggetto e dalla data di conclusione della consultazione pubblica.

Il sistema FreeStyle Libre prodotto da ABBOTT DIABETES CARE LTD è registrato nel Repertorio Dispositivi Medici (n. 1205272/R, 1205274/R, 1205277/R) nella classe CND Z12040115 – Sistemi per monitoraggio della glicemia e presenta idonea dichiarazione di conformità CE (Direttiva 93/42/CE).

Destinazione d'uso: Il sistema di monitoraggio flash del glucosio è indicato per la misurazione dei livelli di glucosio nei fluidi interstiziali di pazienti (a partire dai 4 anni di età) con diabete mellito. L'indicazione pediatrica (età compresa tra 4 e 17 anni) è limitata ai pazienti sottoposti alla supervisione di una persona di età superiore ai 18 anni. E' progettato per sostituire il test della glicemia nell'auto-monitoraggio del diabete.

FreeStyle Libre è un sistema di monitoraggio della glicemia basato su un sensore che misura costantemente i livelli di glucosio nei fluidi interstiziali. Con il sistema FreeStyle Libre è possibile effettuare anche il test della glicemia da sangue capillare e della chetonemia. Il sistema ha due componenti: un sensore monouso e un lettore. Il sensore è dotato di un filamento sterile (largo 0.4 mm, inserito in sede sottocutanea per circa 5 mm) fissato a un piccolo disco che viene applicato sul retro della parte superiore del braccio. Il sensore aggiorna le letture ogni minuto e memorizza i dati ogni 15 minuti per un massimo di 14 giorni.

Il sistema fornisce gli andamenti, la variabilità e i profili glicemici in un periodo di 24 ore. Con l'ausilio di un software appositamente progettato, è possibile scaricare dal lettore i dati e generare una serie di report.

Il dispositivo FreeStyle Libre non presenta la funzione di allarme in caso di ipoglicemia.

Il sistema non è infungibile, in quanto sul mercato sono disponibili altri dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio, a titolo di esempio si citano Dexcom G4 PLATINUM di DEXCOM e Guardian REAL-Time di MEDTRONIC, registrati nel Repertorio Dispositivi Medici nella medesima classe CND e con idonea dichiarazione di conformità CE (Direttiva 93/42/CE)¹⁷. Questi ed altri dispositivi di CGM non sono oggetto del presente giudizio di priorità e verranno esaminati nell'ambito di [una separata valutazione HTA](#).

La condizione di esclusività dichiarata dal produttore è legata a più fattori:

- 1) vita media del sensore (14 giorni), circa il doppio rispetto agli altri dispositivi citati;
- 2) memorizzazione direttamente nel sensore dei valori del glucosio interstiziale fino ad un massimo di 8 ore, senza necessità di ricorrere ad un separato sistema di trasmissione e ricezione dei dati*;
- 3) calibrazione in fabbrica del dispositivo, senza necessità di ulteriori calibrazioni da parte del paziente;
- 4) possibilità indicata di sostituire il test della glicemia capillare, sebbene FreeStyle Libre non può essere considerato un completo sostituto all'autocontrollo su sangue capillare. Nella scheda tecnica è infatti specificata la necessità di controllo della glicemia capillare in alcune situazioni quali variazioni rapide della glicemia, ipoglicemia, sintomi non coincidenti con il valore fornito.

Sono in arrivo sul mercato alcuni prodotti con indicazioni di utilizzo identiche, analoghe o sovrapponibili, ad esempio¹⁸ sono previsti nel 2017:

- **Guardian Connect**[®] (produttore Medtronic) dotato di marchio CE, basato su un sensore ad ago s.c. Enlite ad elevata accuratezza (MARD 9.1%), da un trasmettitore bluetooth, e da una *app* per smartphone e altri dispositivi, permette la visualizzazione delle misurazioni di glucosio e di una serie di report dedicati;
- **SugarBEAT**[®] (produttore Nemauro Medical Inc.) dotato di marchio CE, costituito da un lettore dedicato o da una *app* che il paziente può usare su uno smartphone, uno smartwatch o un tablet, e un cerotto adesivo progettato per essere applicato sulla pelle per brevi periodi (12-24 ore);
- **Eversense**, prodotto da Senseonics Inc., dotato di marchio CE per adulti (non ancora per bambini), progettato per misurare in modo continuo i livelli di glucosio interstiziale per un periodo massimo di 90 giorni, costituito da un sensore inserito in sede sottocutanea, un trasmettitore rimovibile indossato sopra il sensore, e una *app* per smartphone e altri dispositivi per visualizzare le letture glicemiche.

Il comparatore identificato dalla CTE durante la presente valutazione di priorità (che costituisce la prima delle tre fasi in cui è suddivisa una valutazione completa di HTA) è stato il sistema di automonitoraggio con lancette pungidito e strisce (vari produttori) in uso nella pratica clinica corrente per la gran parte dei pazienti che necessitano di terapia insulinica intensiva. Peraltro il posizionamento del FreeStyle Libre e di altri dispositivi per il monitoraggio non invasivo del glucosio interstiziale non è ancora unanimemente assodato. Il FreeStyle si posiziona in una zona intermedia, di difficile definizione, tra il semplice automonitoraggio della glicemia capillare con lancette, glucometro e strisce (SMBG) e i più sofisticati sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio interstiziale dotati di sistemi di allerta e controllo. Tra queste due ampie categorie di dispositivi per il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza dei trattamenti insulinici intensivi, quello che cambia è più verosimilmente il paziente ancor più, o piuttosto che, la tecnologia. Peraltro, poiché la più precisa definizione dell'ambito (*scoping*) della valutazione tecnica compete alla fase di *assessment* tecnico, che nel programma regionale di HTA segue il giudizio di priorità, e nel caso specifico è demandata alla valutazione HTA nazionale recentemente avviata presso Agenas in collaborazione con le Regioni, si rimanda a tale fase l'approfondimento della vera natura dei comparatori.

* Il produttore dichiara che grazie alla calibrazione in fabbrica il Flash Glucose Monitoring è l'unico sistema progettato e approvato per sostituire il monitoraggio tradizionale, ad eccezione dei casi previsti dal manuale d'uso e quantificabili in 0,3 controlli in media al giorno per i pazienti con diabete Tipo 2 (Haak, T. et al. 2016 – studio REPLACE) e 0,5 controlli in media al giorno per i pazienti con diabete Tipo 1 (Bolinder, J. et al. 2016 – studio IMPACT).

MATERIALI E METODI

I componenti della CTE hanno effettuato la procedura di valutazione degli interessi secondari dei soggetti coinvolti nel programma regionale di HTA con specifico riferimento alla valutazione in oggetto e hanno espresso un giudizio personale ed indipendente di priorità secondo le procedure indicate nell'allegato 1 della citata DGR X/5671 del 11.10.2016 (in particolare: memorie scritte, audizioni, consultazioni online, analisi decisionale a criteri multipli, classi di raccomandazione per il SSL) cui si rimanda. Documentazione sulla valutazione eseguita è disponibile nel gestionale operativo del programma regionale di HTA all'indirizzo <https://htadm-lombardia.ats-pavia.it/> nella sezione dedicata alla valutazione in oggetto, reperibile nel menu principale (percorso: Home - Assessment - Diagnostica - Flash Glucose Monitoring).

Memorie scritte

Nel periodo dal 01.02 al 30.03.2017 è rimasta disponibile sul gestionale operativo del programma regionale di HTA[†] la procedura per la raccolta di memorie scritte da parte di soggetti interessati (DGR X/5671, sub-allegato 2: *Ruolo dei soggetti coinvolti nelle valutazioni*). Durante questo periodo sono pervenute sei memorie scritte da parte di altrettanti diabetologi lombardi e una da parte di un coordinamento di associazioni di pazienti affetti da diabete. Il testo completo delle memorie scritte è disponibile nella sezione dedicata del citato gestionale HTA.

Audizioni: Non sono pervenute richieste di audizione presso la Commissione CTE.

Consultazione pubblica: durante la consultazione, tenuta tra il 1 e il 17 aprile 2017, sono pervenuti tre contributi rispettivamente dal coordinamento di associazioni di pazienti che aveva presentato la memoria scritta, dal produttore del FreeStyle Libre Abbott s.r.l. e da Theras Lifetech, distributore autorizzato dei sistemi di monitoraggio continuo (CGM) prodotti da Dexcom Inc. Il testo completo dei contributi raccolti con la consultazione pubblica è disponibile nella sezione dedicata del citato gestionale HTA.

ANALISI DECISIONALE A DIMENSIONI MULTIPLE

Pesi dimensioni valutative

11 componenti della Commissione CTE hanno espresso la pesatura delle dimensioni con due metodi:

- A) ordinamento dei criteri che compongono le dimensioni valutative (allegato 1 della citata DGR) senza ripetizioni, seguito da calcolo dei pesi delle dimensioni di valutazione;
- B) distribuzione di 100 punti in due fasi (prima ai criteri, poi alle dimensioni), seguito da calcolo e ordinamento dei pesi delle dimensioni di valutazione.

La completa concordanza tra i risultati ottenuti con i due metodi di pesatura è stata verificata nella presente valutazione. In analogia con altre valutazioni e in attesa della disponibilità di valori di pesatura contribuiti da altri soggetti coinvolti nelle valutazioni (DGR X/5671, sub-allegato 3 – Metodi), i pesi ottenuti col metodo B sono stati considerati nel caso base per la presente valutazione e sono riportati nella seguente sezione "Rappresentazione grafica della stima di impatto multidimensionale".

Punteggi dimensioni valutative

I medesimi componenti della CTE, dopo aver esaminato la intera documentazione disponibile e tenuto conto delle memorie scritte pervenute, hanno in seguito espresso il loro giudizio in forma di punteggio relativo a ciascuna dimensione valutativa.

Commenti per ciascuna dimensione valutativa

I componenti della CTE hanno inoltre espresso commenti personali sulla tecnologia in oggetto per ciascuna dimensione valutativa. L'analisi di coerenza tra il punteggio (valore basso o alto) e il senso del commento (tendenzialmente negativo, neutro, positivo; considerazione del grado di certezza riscontrabile nella documentazione) è stata effettuata prima da ciascun componente della CTE su tabulati riportanti punteggi e commenti di tutti i valutatori attivi, resi disponibili sul gestionale operativo, e poi da personale della DG Welfare.

Sulla base della segnalazione, della documentazione indipendente da produttori, delle memorie scritte pervenute nonché dei punteggi e dei commenti espressi la CTE ha predisposto e approvato la presente bozza di giudizio riportante le motivazioni per la raccomandazione proposta alla Regione Lombardia.

[†] Disponibile all'indirizzo: <https://htadm-lombardia.ats-pavia.it/index.php/elenco-segnalazioni-pervenute.html>

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DELLA STIMA DI IMPATTO MULTIDIMENSIONALE

Pesi con metodo B = distribuzione di 100 punti in due fasi (Dimensioni; Criteri) seguito da ranking dei pesi

	Val 1	Val 2	Val 3	Val 4	Val 5	Val 6	Val 7	Val 8	Val 9	Val 11	Val 11
Dimensioni valutative											
D1 - Rilevanza generale del problema di salute	5	1	4	6	4	5	3	5	6	5	4
D2 - Rilevanza generale della tecnologia	2	5	3	1	1	6	6	4	3	2	5
D3 - Sicurezza della tecnologia	4	2	6	2	5	4	5	1	4	3	3
D4 - Efficacia teorica e pratica della tecnologia	6	6	5	4	3	3	4	3	5	6	6
D5 - Impatto economico e finanziario della tecnologia	3	3	2	5	2	2	2	6	1	4	2
D6 - Impatto organizzativo della tecnologia	1	4	1	3	6	1	1	2	2	1	1
Controllo	21										

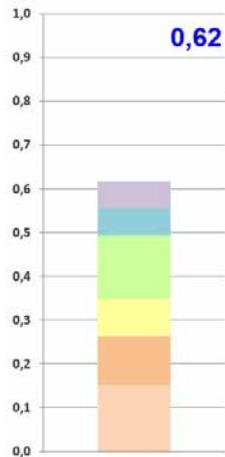
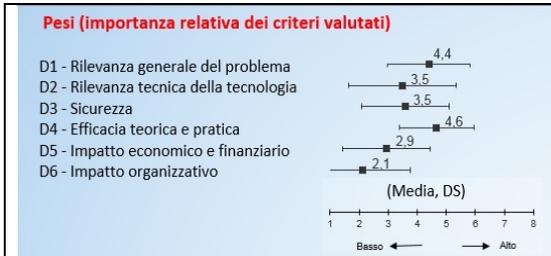
Statistica per componente (combinazione dei prodotti)

Media	Mediana	Dev Std	Min	Max	Media - Dev Std	Media + Dev Std
4,4	5,0	1,4	1,0	6,0	2,9	5,8
3,5	3,0	1,9	1,0	6,0	1,6	5,3
3,5	4,0	1,5	1,0	6,0	2,0	5,1
4,6	5,0	1,3	3,0	6,0	3,4	5,9
2,9	2,0	1,5	1,0	6,0	1,4	4,4
2,1	1,0	1,6	1,0	6,0	0,5	3,7
21,0	21,0	0,0	21,0	21,0	21,0	21,0

Punteggi per l'intervento: 0 = assenza di informazione, 1 = peggiorativo, 2 = simile, 3-4 = migliorativo

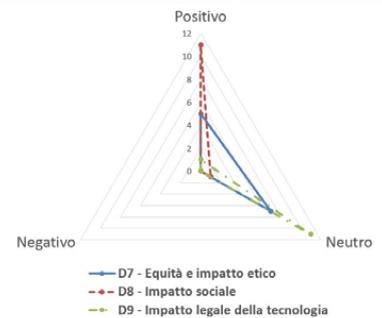
	Val 1	Val 2	Val 3	Val 4	Val 5	Val 6	Val 7	Val 8	Val 9	Val 11	Val 11
Dimensioni valutative											
D1 - Rilevanza generale del problema di salute	2	4	4	2	2	4	2	4	4	2	2
D2 - Rilevanza generale della tecnologia	0	4	3	2	4	4	3	3	3	2	2
D3 - Sicurezza della tecnologia	0	2	1	2	2	2	3	2	2	3	3
D4 - Efficacia teorica e pratica della tecnologia	0	4	3	3	3	3	2	3	3	3	2
D5 - Impatto economico e finanziario della tecnologia	1	3	2	1	3	1	3	1	3	2	0
D6 - Impatto organizzativo della tecnologia	2	2	2	3	2	4	1	3	2	3	3
Totale	5	19	15	13	16	18	14	16	17	15	12

Media	Mediana	Dev Std	Min	Max	Media - Dev Std	Media + Dev Std
2,9	2,0	1,0	2,0	4,0	1,9	4,0
2,7	3,0	1,2	0,0	4,0	1,5	3,9
2,0	2,0	0,9	0,0	3,0	1,1	2,9
2,6	3,0	1,0	0,0	4,0	1,6	3,7
1,8	2,0	1,1	0,0	3,0	0,7	2,9
2,5	2,0	0,8	1,0	4,0	1,6	3,3
14,5	15,0	3,8	5,0	19,0	10,8	18,3



FreeStyle Libre - Flash Glucose Monitoring
Misurazione dei livelli di glucosio nei fluidi interstiziali nel trattamento di soggetti con diabete tipo 1 e tipo 2 che seguono un regime di insulino terapia intensiva

Direzione degli impatti etici, sociali e legali di FreeStile Libre



*Pesi normalizzati x Punteggi, modello additivo lineare. Una tecnologia o un intervento in grado di raggiungere un valore prossimo al 100% di questa scala, dovrebbe riuscire a curare una malattia endemica e severa, dimostrando un importante miglioramento di sicurezza, efficacia e beneficio riportato dai pazienti rispetto ad altre tecnologie od interventi esistenti, e dovrebbe ottenere tutto ciò consentendo importanti risparmi nella spesa sanitaria. Viceversa, una tecnologia o intervento che si posizioni basso su questa scala potrebbe essere un intervento per una rara ma non severa malattia, con miglioramenti minimi in efficacia rispetto ad altri interventi, con problemi di sicurezza e di esiti riportati dai pazienti, e tutto questo al prezzo di importanti aumenti della spesa sanitaria.

CONCLUSIONI

Il sistema di monitoraggio non invasivo del glucosio interstiziale FreeStyle Libre è raccomandato per l'adozione nel SSL con le seguenti indicazioni, eventualmente da riconsiderare in futuro in funzione della disponibilità di ulteriore documentazione per un aggiornamento del presente giudizio di priorità.

RACCOMANDAZIONI PER L'APPLICAZIONE NEL SSL[‡]

<p>Introduzione della nuova tecnologia</p> <p>Si raccomanda l'adozione del FreeStyle Libre per pazienti con diabete di Tipo 1 e di Tipo 2 che necessitano di trattamento insulinico intensivo, che abbiano avuto effettiva esperienza di automonitoraggio della glicemia capillare, che siano in grado di indossare di continuo il dispositivo, che siano stati adeguatamente informati e formati per l'utilizzo e per la interpretazione delle informazioni prodotte dal sistema nell'ambito di un piano di trattamento specifico redatto e monitorato da un medico diabetologo. Il piano dovrebbe comprendere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la indicazione di uso del FreeStyle Libre quale: <ul style="list-style-type: none"> A) integrazione del SMBG con punture multiple, oppure: B) sostituzione del SMBG (fatte salve 25 strisce fornite dal produttore del dispositivo); - la programmazione di controlli per la verifica dell'impatto sugli obiettivi di ottimizzazione metabolica personalizzata.
<p>Identificazione di criteri per uso appropriato: requisiti organizzativi, professionali, di processo, di misura dell'esito</p> <p>In analogia alle considerazioni riportate per l'automonitoraggio della glicemia capillare negli Standard di Cura AMD-SID, si suggerisce di individuare interventi mirati su diverse categorie di pazienti diabetici:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Paziente in trattamento dietetico e/o con farmaci che non causano ipoglicemia</u>: nessuna indicazione a FreeStyle Libre e altri dispositivi per monitoraggio non invasivo del glucosio interstiziale (FGM), né a sistemi di monitoraggio continuo del glucosio in "real-time" con sistemi di allarme di stato e predittivi (RTCGM). 2. <u>Paziente in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi che ha già presentato episodi di ipoglicemia o che è ad alto rischio di ipoglicemia clinicamente significativa</u>: se col monitoraggio SGBM il paziente raggiunge e mantiene una condizione di stabilità, nessuna indicazione a FGM o RTCGM; solo in caso di soggetti a persistente elevato rischio di ipoglicemia col solo monitoraggio SGBM è ipotizzabile la fornitura di FreeStyle Libre in parziale sostituzione del SMBG, assicurando comunque la verifica su sangue capillare prima di ciascun provvedimento terapeutico e utilizzando una fornitura di almeno 25 strisce/mese assicurata dal produttore del FreeStyle (con possibile estensione in situazioni particolari su giudizio clinico riportato nel piano di trattamento specifico). 3. <u>Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato con farmaci non insulinici orali o iniettivi</u>: ipotizzabile fornitura di FreeStyle Libre in parziale sostituzione del SMBG; si conferma peraltro la necessità di verifica su sangue capillare prima di eventuali provvedimenti terapeutici (utilizzando la fornitura di 25 strisce/mese garantita dal produttore del FreeStyle). 4. <u>Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal-bolus o con microinfusore)</u>: in assenza di controindicazioni, e su indicazione di centro specialistico accreditato, indicazione all'uso di sistema di monitoraggio continuo Real-Time (RTCGM) completo di funzioni di allarme (di stato e predittivi). Solo in caso di non praticabilità di questa soluzione (per mancata accettazione del paziente, limiti organizzativi del centro specialistico, altro) è raccomandabile la fornitura di FreeStyle Libre in aggiunta a un monitoraggio SMBG intensificato (sempre con la verifica su sangue capillare prima di eventuali provvedimenti terapeutici). In questo tipo di indicazione può essere considerata una riduzione della fornitura di strisce reattive tale da garantire comunque un controllo capillare al risveglio e prima dei pasti principali, necessario per la definizione del bolo insulinico prandiale, più una media di 2 strisce/die per controllo di dati anomali del FreeStyle Libre (in totale 150 strisce/mese).

[‡] Primo Libro Bianco sull'Health Technology Assessment in Italia. Progetto ViHTA - Valore in Health Technology Assessment. Ricciardi W, Agostinelli A, La Torre G, Cicchetti A, Derrico P, Patarnello F, ViHTA Project Team. Gennaio 2011. Disponibile all'indirizzo: http://www.iiph.it/vihta/documents/Libro_Bianco_HTA.pdf

<p>5. Diabete in gravidanza: per le donne con diabete pre-gestazionale si rimanda al punto precedente, essendo queste pazienti quasi tutte in terapia insulinica intensiva o microinfusore. Analogamente per le donne con diabete gestazionale insulino-trattato. Per le donne con diabete gestazionale in sola dieta, è ipotizzabile la fornitura di FreeStyle Libre in parziale sostituzione del SMBG, se pure con grande prudenza, considerando i target glicemici particolarmente ristretti (confermata in ogni caso la necessità di verifica su sangue capillare prima di eventuali provvedimenti terapeutici, utilizzando una fornitura di 25 strisce/mese fornite dal produttore).</p>
<p>Sostituzione della tecnologia obsoleta</p>
<p>No</p>
<p>Modifica di procedure e sistemi di finanziamento</p>
<p>Identificazione di voce nel nomenclatore e valorizzazione tariffaria solo se il produttore di FreeStyle Libre accetta una procedura di rimborso condizionale che consenta, anche tramite un registro dedicato, la tracciabilità completa di utilizzo del FreeStyle per il monitoraggio e la verifica sia di esiti clinici (visite, accessi al PS, ricoveri) che di esiti surrogati (profilo glicemico ambulatoriale) e per verificare la praticabilità del risparmio promissorio dichiarato in termini di meno visite, meno accessi in PS, meno ricoveri. In alternativa si raccomanda di applicare il medesimo livello tariffario dell'automonitoraggio SMBG standard.</p>
<p>Modifiche organizzative</p>
<p>L'acquisto dovrebbe avvenire tramite ARCA, la consegna dovrebbe essere effettuata presso le ASST, che dovrebbero curare l'accertamento del piano di trattamento specifico, la consegna diretta al paziente (con previsione di modalità di fornitura tali da garantire la continuità dell'autocontrollo in caso di disfunzione del sensore) e la raccolta del consenso del paziente per l'utilizzo dei dati per la verifica degli esiti clinici e surrogati, con l'obiettivo di precisare nel tempo i profili di appropriatezza.</p>
<p>Sviluppo di un sistema informativo</p>
<p>Adattamento di un flusso informativo sanitario amministrativo, anche in collaborazione col produttore e con i pazienti utilizzatori, che consenta la tracciabilità completa di utilizzo del FreeStyle, la verifica di esiti clinici (visite, accessi al PS, ricoveri) e di esiti surrogati (profilo glicemico ambulatoriale) e la possibilità per il paziente di segnalare eventi critici che pregiudicano il corretto utilizzo del dispositivo.</p>
<p>Processo di formazione</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Formazione per gli operatori sanitari: mentre la applicazione e la gestione tecnica del FreeStyle Libre è molto semplice e può essere impostata inizialmente dal personale tecnico della azienda produttrice, prettamente clinica e non demandabile ad altri soggetti è la gestione dei risultati, in particolare la interpretazione dei dati per gli adeguamenti terapeutici conseguenti. Questo tipo di formazione per gli operatori sanitari è responsabilità della ASST e si raccomanda alle ASST la stesura di procedure aziendali specifiche, o l'aggiornamento di procedure già esistenti sull'uso degli strumenti tecnologici per il diabete. 2. Formazione pazienti e caregivers: la fornitura, la discussione e la condivisione di algoritmi di utilizzo richiede competenze specialistiche diabetologiche e non può essere affidata al personale della azienda produttrice (tranne che per la illustrazione tecnica del dispositivo). Ancor meno può essere autogestita attraverso contatti personali, <i>blog</i> e <i>chat</i> non controllate. Come già accade per altre tecnologie in campo diabetologico, i centri dovrebbero inserire questo tema nei programmi educazionali e di formazione dei pazienti seguiti sia singolarmente, sia con incontri di gruppo. Nelle ASST e in collaborazione con le Associazioni dei Pazienti potrebbe essere sperimentata una offerta di <i>blog</i>, <i>chat</i> e altri strumenti monitorati e supervisionati in modo discreto per identificare utilizzi non efficaci dello strumento.

Motivazioni e dettaglio delle raccomandazioni

- L'indice di priorità (0,62 nel *range* teorico tra 0 e 1) posiziona il FreeStyle Libre tra le tecnologie diagnostiche di interesse prioritario per il SSL il cui utilizzo può comportare un valore per la salute maggiore rispetto al valore di altre tecnologie (comparatori) di uso comune nella pratica. Come indicato nella DGR X/5671 "le tecnologie segnalate il cui indice di priorità ricade tra 0,60 e 1 (compresi) di norma non vengono portate ad ulteriore valutazione tecnica, vengono adottate per l'uso nel SSL nel caso di tecnologie emergenti".
- Poiché lo scorso 8 febbraio la "Cabina di regia per la definizione delle priorità ai fini assistenziali per garantire l'azione coordinata dei livelli nazionale, regionali e delle aziende accreditate del SSN per il governo dei consumi dei dispositivi medici a tutela della unitarietà del sistema, della sicurezza nell'uso della tecnologia e della salute dei cittadini" costituita presso il Ministero della Salute e composta anche da rappresentanti delle Regioni, compresa la Regione Lombardia, ha condiviso all'unanimità la opportunità di procedere ad una valutazione nazionale (per la fase tecnica di *assessment*) coordinata da Agenas e in collaborazione con le Regioni per cinque tecnologie segnalate dalle Regioni, tra cui il sistema FreeStyle Libre, **si raccomanda di procedere con una decisione regionale che consenta l'adozione del FreeStyle Libre fin da subito ma che possa essere aggiornata e precisata in funzione dell'esito della valutazione nazionale presso la citata Cabina di regia.**
- Il presente giudizio di priorità è proposto anche quale contributo per il citato *assessment* nazionale assieme alla raccomandazione di considerare tra i comparatori anche altri sistemi di monitoraggio della glicemia basati su sensore che misurano i livelli di glucosio nei fluidi interstiziali, dotati o meno di funzioni aggiuntive (es. allarmi col riscontro di ipoglicemie a livelli predeterminati) oltre che i sistemi di automonitoraggio della glicemia capillare costituiti da lancette pungidito e striscette monouso.
- Riguardo alla rilevanza generale del problema di salute, il diabete è malattia ad evoluzione cronica di elevata prevalenza nella popolazione, con frequenza in aumento in tutto il mondo negli ultimi anni, che interessa quasi 500.000 pazienti in Lombardia, che coinvolge tutte le fasce di età e che, in particolare in tutti i casi di tipo 1 e nei casi di tipo 2 che necessitano di terapia insulinica multi-iniettiva (70-80.000 persone in Lombardia), qualora non venga trattato in modo ottimale o il paziente non aderisca al trattamento proposto, può manifestare alti gradi di diverse e gravi complicazioni, talvolta invalidanti e mortali. Riguardo alla necessità specifica di automonitoraggio assistito da FreeStyle, la popolazione in trattamento intensivo insulinico è eterogenea, ovvero presenta differenti necessità di autocontrollo della glicemia capillare anche utilizzando il sistema Libre, ed è pertanto difficile precisare a priori il tipo di paziente meglio candidabile. Sulla base degli studi pubblicati l'unica certezza al momento è che l'uso ottimale di sistemi come il FGM privi di algoritmi di correzione, come FreeStyle Libre, non è costituita dalla gestione diretta e completamente autonoma da parte del paziente, senza contatti programmati con l'équipe curante e in assenza di una adeguata informazione scientifica, di educazione e di addestramento all'uso e di supervisione del piano di trattamento.
- Riguardo alla rilevanza tecnica del FreeStyle, sono da considerare i benefici attualmente già ottenibili con l'automonitoraggio glicemico sul sangue capillare, beneficio ampiamente dimostrato raggiungibile in modo efficace e ormai consolidato nell'uso quotidiano. Su questa base (e in parte come altri dispositivi per il monitoraggio del glucosio interstiziale) il FreeStyle Libre è stato proposto per garantire il medesimo buon livello di accuratezza nella misura e di utilità clinica dei glucometri tradizionali, aumentando la capacità del paziente di ricevere informazioni tempestive e continuative in modo da abilitarlo a meglio intervenire, in accordo col piano di trattamento proposto dal clinico, per ridurre ulteriormente gli episodi di ipoglicemia, sintomatici o meno, notturni o osservabili, che costituiscono una conseguenza indesiderata ma non facilmente evitabile dei trattamenti intensivi con più iniezioni giornaliere di insulina. Il FreeStyle è il primo di una serie di dispositivi medici di imminente lancio e diffusione sul mercato progettato per raggiungere questo tipo di benefici senza obbligare il paziente a ricorrere alla puntura del polpastrello, quindi con modalità meno invasiva e più gradita al paziente, con l'obiettivo di arrecare meno disagi e quindi aumentare la compliance del paziente all'automonitoraggio il più possibile continuativo. In questo senso questi nuovi sistemi di monitoraggio non invasivo, di cui FreeStyle è il primo ad affacciarsi sul mercato italiano, hanno la potenzialità di migliorare l'aderenza a piani terapeutici personalizzati sempre più efficaci. Riguardo alla accuratezza diagnostica, il FreeStyle sembra ancora non essere in grado di raggiungere i

livelli di accuratezza ottenibili con i glucometri tradizionali: una MARD di poco superiore all'11% riportata dal produttore (ma leggermente più elevata secondo dati forniti recentemente da studi indipendenti, e soprattutto problematica nei *range* glicemici bassi, notoriamente a rischio più elevato) risulta nettamente più alta di quella di tutti i principali glucometri attualmente in uso, e comunque al di sopra del livello del 10% universalmente considerato quale livello soglia per consentire l'uso non aggiuntivo di un sistema di monitoraggio. Pur considerando il vantaggio della eliminazione della necessità di una costante calibrazione, rimane il fatto che, a differenza di quanto avvenuto negli anni successivi all'introduzione dell'automonitoraggio con i glucometri (quando sulla base dei risultati dello studio DCCT la comunità diabetologica ha accettato di utilizzare i dati dei glucometri del tempo, che avevano una accuratezza di gran lunga inferiore all'attuale, come guida per gli adeguamenti terapeutici, perché il guadagno clinico rispetto all'assenza di monitoraggio era allora troppo importante) analogo ragionamento non può essere accettato adesso, se continua a persistere il gap di accuratezza rispetto ai glucometri di ultima generazione, se non si vogliono fare dei passi indietro sulla strada della ottimizzazione metabolica.

- Riguardo alla sicurezza del FreeStyle, la letteratura è troppo povera per poter esprimere una valutazione certa. La sicurezza si presenta simile ai glucometri classici. Nei studi pubblicati gli eventi avversi correlati al dispositivo non sono gravi ma più frequenti rispetto al comparatore (automonitoraggio con puntura capillare). La frequenza di eventi avversi (circa 1 su 1.000 utilizzatori secondo il rapporto francese di HAS) sembra bassa, ma mancano dati di confronto. Il FreeStyle è ben tollerato (sui blog dei pazienti italiani e esteri sono comunque presentate esperienze problematiche, seppure non valutabili con metodo scientifico), salvo l'insorgenza di eventi avversi (AE) correlati all'uso del dispositivo, quasi esclusivamente rappresentati da reazioni a livello del sito di inserzione del sensore, quali irritazioni cutanee, infezioni, allergie, eritemi, necrosi. Nello studio IMPACT questa tipologia di eventi avversi si è verificata nell'8% dei pazienti che utilizzavano FreeStyle Libre e ciò ha comportato la sospensione dell'utilizzo del sistema nel 5% dei casi. Nello studio REPLACE (Haak 2017) eventi avversi correlati al FreeStyle si sono verificati nel 6% dei pazienti e l'1% dei pazienti ha sospeso l'utilizzo del sistema per questo motivo. Considerando il fenomeno del bias di selezione (con selezione preventiva del campione ammesso allo studio) verificatosi in REPLACE (si veda paragrafo sulla efficacia), questo dato va interpretato con forte attenzione perché potrebbe essere maggiore nella popolazione non selezionabile della pratica quotidiana. Il più documentato beneficio dell'uso del FreeStyle sembra essere costituito da una riduzione del tempo complessivo passato dal paziente con una glicemia minore di 70mg/dL. I cambiamenti rapidi della glicemia in aumento o in diminuzione potrebbero essere stimati in maniera non efficiente dal lettore, ma non c'è sufficiente documentazione per interpretare in modo sufficiente questo rischio teorico.
- Anche riguardo alla efficacia teorica (nella ricerca) e pratica (nella pratica clinica) del FreeStyle, la letteratura è troppo povera per poter esprimere una valutazione certa. I risultati degli studi finora eseguiti e pubblicati, studi con disegno di superiorità (IMPACT in pazienti di Tipo 1 – ma su pazienti in buon compenso e senza ipoglicemie rilevanti - e REPLACE in pazienti di Tipo 2) sembrano indicare una riduzione del numero e della durata dei periodi di ipoglicemia, e una migliore qualità della vita percepita dal soggetto. In uno di questi studi (REPLACE) sembra che i migliori risultati, espressi come diminuzione del tempo passato con glicemia sotto 70mg/dL, siano stati ottenuti selezionando, a cura degli sperimentatori, il campione di pazienti ai quali proporre il dispositivo, ovvero riservando questo nuovo sistema di monitoraggio non invasivo a quei pazienti per i quali lo stretto controllo glicemico non è poi così indispensabile per evitare ipoglicemie sintomatiche (una curiosa situazione per ricercare la "superiorità"). Un dato di difficile interpretazione in REPLACE è la dicotomia verificatasi per l'endpoint primario, il miglioramento della HbA1c: qui non si notavano differenze tra chi usava FreeStyle e chi no nell'intero campione, ma per gli utilizzatori giovani (<65 anni) di FreeStyle si registrava un miglioramento, mentre negli utilizzatori senior (>65 anni) si verificava un peggioramento della HbA1c rispetto ai non utilizzatori. Inoltre sembra che nel protocollo dello studio sia stato ritenuto necessario includere solo quei pazienti *considerati tecnicamente capaci di utilizzare il sistema FreeStyle Libre*⁵ (leggasi escludere preventivamente i pazienti meno in grado di usare il FreeStyle in modo efficace):

⁵ Nota del produttore in risposta al presente giudizio di priorità.

questa ulteriore distorsione di selezione del campione studiato fa specie all'interno di uno studio controllato randomizzato. Le debolezze generali di REPLACE comportano che i risultati dello studio non possano essere considerati trasferibili tali e quali alla popolazione generale di pazienti diabetici (come minimo i pazienti senior dovrebbero evitare di adottare FreeStyle, se non vogliono veder peggiorato il loro livello di HbA1c), la cui complessiva gestione dell'equilibrio glicemico può essere alterata da diversi fattori (alimentari, emozionali, stili di vita, socio-culturali ed economici) che nulla hanno a che fare con la mera *disponibilità* del FreeStyle ma che possono incidere sulla *capacità di usarlo* in modo adeguato. La maggiore efficacia finora studiata e dimostrata per il FreeStyle riguarda soltanto *endpoint* surrogati (soprattutto il minore tempo trascorso in ipoglicemia) ovvero parametri certamente osservabili e misurabili ma di importanza meno rilevante rispetto ad *endpoint* forti di natura clinica. Nessun guadagno comparativo è stata riscontrato, ad esempio, per la HbA1c. Qualche miglioramento è stato rilevato nella qualità della vita (area di ricerca non particolarmente scevra da viziate e manipolazioni). In sintesi non vi sono attualmente prove scientifiche inoppugnabili della attendibilità e della utilità clinica del metodo per pazienti di quotidiano riscontro. In prospettiva ulteriori modificazioni tecnologiche prevedibili in tempi relativamente brevi, e ulteriori riscontri da studi clinici controllati, o almeno da studi osservazionali purché pubblicati (non come meri *abstract* a congressi di specialisti), di adeguata dimensione e senza alcuna selezione del campione, potrebbero portare a risultati favorevoli.

- **Riguardo all'impatto economico e finanziario sul SSL** del FreeStyle, se utilizzato per il monitoraggio standard della glicemia nei pazienti di Tipo 1 e di Tipo 2 che necessitano di terapia insulinica multi-iniettiva, l'uso del FreeStyle determinerebbe una spesa complessiva superiore per i monitoraggi, sia per il posizionamento non completamente sostitutivo dei glucometri tradizionali che per il maggiore prezzo di base. Per il confronto della spesa occorre considerare i consumi di un paziente "medio" (da linee guida regionali: 125 strisce e lancette pungidito al mese), e la dimensione di spesa diventa confrontabile per i pazienti con microinfusore (175 - LG regionali - o 250 - LG SID e AMD - strisce e lancette al mese). La natura non ancora chiara del posizionamento del sistema FreeStyle tra SMBG e CMS implica inoltre la difficoltà di definire *a priori* una quantità specifica di strisce per il controllo della glicemia capillare comunque necessarie per il paziente utilizzatore di FreeStyle. Le strisce saranno necessarie in quantità diverse a seconda del paziente, del grado di controllo, del tipo di diabete, della stabilità metabolica, dello stile di vita, delle comorbidità. L'ipotesi che il miglioramento dello stato glicemico porti a risparmi sulla "cronicità", in termini di meno visite, meno accessi al PS e meno ricoveri (a parte la considerazione che tali eventuali risparmi non si possono automaticamente trasformare in riduzione dei costi fissi per le Aziende sanitarie, se si esclude l'ipotesi fantasiosa di ridurre il numero di ambulatori, PS e reparti di degenza autorizzati, con le rispettive quote di personale), non è fondata sui dati solidi ma è una assunzione suggerita soltanto dall'osservazione dei pazienti, specificamente selezionati, che hanno partecipato agli studi IMPACT e REPLACE. Questo potenziale di risparmi sulla "cronicità" richiederebbe una verifica nella pratica clinica usuale, ad esempio con uno studio osservazionale "naturalistico" condotto su una popolazione pilota purché non selezionata. Se verificata in modo opportuno, questa ipotesi potrebbe comunque comportare benefici avvertibili in termini di riduzione di liste di attesa o altre modalità di efficientamento della offerta. L'ulteriore ipotesi che la migliore gestione del monitoraggio possa anche ridurre il tasso di complicazioni è al momento solo teorica non essendo disponibili dati (e non essendo accettabili meri calcoli, al riguardo).
- **Riguardo all'impatto organizzativo** l'uso del FreeStyle non comporterebbe modifiche rilevanti: i pazienti sono abituati ad utilizzare tecnologie per il monitoraggio della glicemia, il software dell'apparecchio facilita il trasferimento di informazioni al paziente e al medico curante. Forse qualche problema potrebbe insorgere in pazienti meno giovani e meno esposti alle tecnologie della informazione e della comunicazione. Peraltro, l'uso corretto di qualsiasi sistema di monitoraggio in continuo del glucosio interstiziale richiede una adeguata preparazione affinché il paziente non solo sappia correttamente gestire dal punto di vista pratico il sistema (lo strumento è di facile applicazione ed utilizzo) ma soprattutto dal punto di vista interpretativo del dato fornito dal sensore (che non può essere interpretato allo stesso modo del dato di glicemia capillare). Il paziente deve essere in grado di valutare i numeri, gli andamenti e prendere corrette decisioni terapeutiche. Per la rete diabetologica dovrebbe forse essere ipotizzato un periodo di *training* per facilitare l'inserimento e la ottimale gestione da parte degli operatori sanitari di questo nuovo tipo di sistemi di monitoraggio non invasivo. In ambiente

ospedaliero, per tutti i regimi assistenziali, la rilevazione dei valori di glicemia potrebbe essere molto più rapida e senza curva di apprendimento, e le rilevazioni notturne non imporrebbero al paziente il fastidio del risveglio per il prelievo capillare.

- Riguardo alla equità di accesso, l'uso del FreeStyle non determinerebbe problemi, viceversa poiché il sistema è già stato introdotto in alcuni Paesi della CE (Francia, Germania) ed è inserito nelle indicazioni di alcune regioni italiane l'adozione anche in Lombardia sarebbe auspicabile per ragioni di equa opportunità di accesso ai trattamenti. Peraltro lo stesso fatto che alcune regioni italiane (Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Piemonte, Toscana, Umbria; Provincia Autonoma di Trento), come peraltro accaduto in altre nazioni, nel deliberare la rimborsabilità del sistema FreeStyle Libre abbiano previsto modalità di impiego diverse, con diversi livelli di riduzione delle strisce per il controllo della glicemia, indica da una parte l'esperienza clinica positiva e la forte richiesta degli utenti, dall'altro una relativa "novità" tecnologica sul cui utilizzo l'evidenza scientifica non ha ancora raggiunto il livello auspicabile di robustezza.
- Riguardo all'impatto sociale del FreeStyle, è da notare che le associazioni dei pazienti richiedono a gran voce l'introduzione di questa modalità di automonitoraggio. La possibilità per i diabetici, soprattutto giovani, di evitare il "rituale" della puntura del polpastrello potrebbe in teoria impattare positivamente sull'aderenza ai monitoraggi e aiutare a vivere più serenamente i momenti socializzanti della vita comune. Una indagine conoscitiva realizzata con questionario online e presentata nella memoria scritta e nel contributo in fase di consultazione da CLAD (Coordinamento Lombardia Associazioni Diabetici) con tabelle riassuntive riportanti etichette in lingua inglese e senza indicazione delle fonti di finanziamento, ha coinvolto 592 utilizzatori di FreeStyle Libre (67,9 % dei quali residente in Lombardia): il 58,8 % di costoro dichiara di essere in terapia multi iniettiva e il 34,2 % in terapia con microinfusore, e il 50% dichiara di utilizzare il FreeStyle in modo continuativo. Lo 86,7 % delle persone che non utilizzano il dispositivo in modo continuativo hanno dichiarato di non farlo perché troppo costoso. Un 15,0 % dei rispondenti ha dichiarato di utilizzare un altro tipo di sensore fornito dal SSN. Nel 73 % dei casi l'utilizzo del FreeStyle è stato proposto e seguito dal diabetologo e nella maggior parte dei casi l'uso del FreeStyle non ha comportato la necessità di modifica dei piani terapeutici.
- Riguardo all'impatto legale del FreeStyle, questa tecnologia non si presenta così clamorosamente trasformativa (migliorativa o peggiorativa) da comportare il rischio di rivalse in caso di conseguenze per l'uso, ovvero per il non uso, nella gestione quotidiana del paziente diabetico.

La valutazione è stata istruita da:

1. Michele Tringali, dirigente medico, D.G. Welfare Regione Lombardia e SOS H.T.A., ATS di Pavia
2. Rossano Giurato, funzionario D.G. Welfare Regione Lombardia

Hanno effettuato la valutazione di priorità:

1. Dr. Archi Davide, ASST di Lodi, Direzione Generale
2. Prof. Banfi Giuseppe, Direttore Scientifico IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
3. Prof.ssa Castaldi Silvana, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Direttore U.O.C. Qualità, Appropriatelyzza, Risk management e privacy
4. Prof.ssa Coniglio Arianna, ASST Spedali Civili di Brescia, UOC Chirurgia
5. Dr. Guffanti Eugenio, INRCA Casatenovo, Direttore UO Pneumologia Riabilitativa e Direttore del Dipartimento Geriatrico riabilitativo ad indirizzo pneumologico
6. Ing. Morlotti Maurizio, ASST di Lecco, Direttore S.C. Ingegneria Clinica
7. Dr. Rossetti Claudio, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Direttore Dipartimento Tecnologie Avanzate Diagnostiche-Terapeutiche e S.C. Medicina Nucleare
8. Dr. Schieppati Stefano, ASST Ovest Milanese. Responsabile Valutazione Tecnologie Sanitarie e Direzione Medica Abbiategrosso
9. Dr. Barbieri Pietro, ASST Melegnano e della Martesana, Responsabile Struttura Qualità Accreditamento e Risk Management
10. Prof. Buizza Angelo, Università di Pavia, Dip. Ingegneria industriale e dell'informazione, Professore Ordinario
11. Dott.ssa Luzzi Loredana, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Direttore Sociosanitario

I seguenti componenti nominati nella CTE hanno ritenuto e comunicato di non partecipare al giudizio:

- Il dott. Sottocorno Marcello (ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Direttore S.C. Farmacia) perché la segnalazione sulla tecnologia in oggetto è stata avanzata dalla azienda in cui egli è dipendente;

- Il dr. Stramba-Badiale Marco (IST. Auxologico Italiano, Milano, Direttore Dipartimento Geriatrico-Cardiovascolare) per la sussistenza di conflitti di interesse (un parente dipendente della ditta Abbott, fornitore della tecnologia in oggetto, e con disponibilità di azioni della stessa ditta).

Altri tre componenti della CTE non hanno partecipato al giudizio: uno dimessosi dalla CTE in seguito a trasferimento presso altra Azienda, altri due non hanno partecipato alle riunioni pur giustificando le assenze.

Le persone coinvolte nella istruzione ed esecuzione di questo giudizio di priorità hanno dichiarato di non avere altri interessi secondari in possibile conflitto con il mandato regionale e precisamente:

- nessun interesse diretti o indiretto con uno o più produttori delle tecnologie sanitarie oggetto di questa valutazione negli ultimi due anni o attualmente;
- nessun interesse finanziario (azioni, premi) con uno o più produttori delle tecnologie sanitarie oggetto di questa valutazione negli ultimi due anni o attualmente;
- nessun possesso di brevetto di un prodotto o processo utilizzabile da parte di uno o più dei produttori delle tecnologie sanitarie oggetto di questa valutazione, comprese tecnologie accessorie;
- nessuna delle aziende sanitarie di appartenenza riceve sovvenzioni da parte di un produttore di tecnologie sanitarie potenzialmente interessate dalla presente valutazione.

Tra il 1 febbraio e il 30 marzo è rimasto attivo il modulo online per la consegna di memorie scritte da parte di soggetti interessati alla valutazione (fase di priorità). Durante questo periodo sono pervenuti contributi dalle seguenti persone:

1. Dr. Giuseppe Lepore, USC Malattie Endocrine – Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; Presidente Sezione Regionale Lombardia Società Italiana di Diabetologia S.I.D.;
2. Dr. Riccardo Bonfanti, Ospedale San Raffaele e SIEDP Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
3. Dr. Matteo Andrea Bonomo, Responsabile SSD Diabetologia, ASST “Grande Ospedale Metropolitano Niguarda”, Milano;
4. Dr.ssa Annalisa Giancaterini, UO Diabetologia Territoriale, ASST Nord Milano; Presidente Eletto Associazione Medici Diabetologi (AMD) Lombardia;
5. Dr.ssa Angela Girelli, Responsabile Tecnologie e Terapia del Diabete Tipo 1, UO Diabetologia, ASST Spedali Civili, Brescia;
6. Dr.ssa Patrizia Ruggeri, Responsabile Centro Diabetologico, ASST Cremona; Presidente Associazione Medici Diabetologi (AMD) Lombardia;
7. Sig.ra Maria Luigia Mottes, Presidente CLAD (Coordinamento Lombardia Associazioni Diabetici).

Tra il 1 e il 17 aprile la bozza del presente Giudizio di Priorità è stata pubblicata in una pagina ad accesso pubblico della sezione dedicata nel gestionale HTA, assieme al modulo online per la consegna di contributi scritti da parte di soggetti interessati. Durante questo periodo sono pervenuti contributi dalle seguenti persone, enti o società:

1. Sig.ra Maria Luigia Mottes, Presidente CLAD (Coordinamento Lombardia Associazioni Diabetici);
2. Abbott Italia Srl;
3. Theras Lifetech Srl.

Gli schemi operativi usati dalla Commissione CTE sono riportati nell'allegato 4 al Decreto D.G. Welfare 11776 del 16.11.2016 “Costituzione della Rete regionale di Assessment HTA e delle Commissioni per le Tecnologie Sanitarie e adozione degli schemi di riferimento operativi, ai sensi della DGR n. X/5671 del 11/10/2016”, di seguito elencati: Segnalazione di prodotto o tecnologia sanitaria, Dichiarazione personale di interessi secondari di persone, Impegno alla confidenzialità, Consenso al trattamento dei dati personali, Dichiarazione pubblica di interessi secondari di enti, Risposta rapida, Dossier di prodotto per valutazione di tecnologia sanitaria, Memoria scritta, Rapporto sintetico e esteso di HTA, Dimensioni di valutazione per i dossier di prodotto, i rapporti tecnici e per l'analisi decisionale: classificazione e descrizione - Valori possibili per le Dimensioni (valutazioni di priorità), Criteri di valutazione per i dossier di prodotto, i rapporti tecnici e per l'analisi decisionale: classificazione e descrizione - Valori possibili per i Criteri (valutazioni di appropriatezza d'uso), Quesiti delle valutazioni: classificazione.

Limitazione di responsabilità

(estratto da allegato 1 della DGR X/5671 del 11.10.2016)

Le Risposte Rapide, i Rapporti Sintetici e Completi di HTA, i Giudizi di Priorità e di Appropriatezza d'Uso di tecnologie sanitarie e gli altri documenti realizzati nell'ambito del programma regionale di HTA costituiscono un servizio informativo della D.G. Welfare della Regione Lombardia indirizzato prioritariamente alle Aziende sanitarie operanti in Lombardia.

In particolare le Risposte Rapide sono redatte sulla base di una ricerca bibliografica limitata, non sono revisioni

sistematiche delle documentazioni, e forniscono elenchi e sintesi che è possibile identificare nei limiti delle risorse disponibili.

Tutte le documentazioni prodotte vanno interpretate assieme ad altri tipi di documentazione e non possono in alcun caso sostituire il giudizio clinico e sanitario, né possono essere utilizzati come raccomandazione favorevole o contraria all'impiego di particolari tecnologie sanitarie per particolari pazienti in aggiunta o in sostituzione di quanto adottato dalla Regione Lombardia per le determinazioni di competenza.

Gli utenti devono tenere conto che una scarsità di buona documentazione scientifica e clinica non necessariamente costituisce la prova di una mancanza di efficacia o sicurezza di interventi diagnostici o terapeutici, soprattutto nel caso di tecnologie emergenti o in crescita per cui le informazioni attuali possono essere insufficienti, e viceversa che una abbondanza di documentazione scientifica se non criticamente considerata non è garanzia sufficiente di una buona efficacia o sicurezza di una tecnologia.

Nonostante l'attenzione impiegata dalla Direzione Generale Welfare della Regione Lombardia nel raccogliere ed elaborare contenuti in modo accurato, completo e aggiornato, né la Direzione Generale Welfare né i componenti nominati nelle Commissioni CTE e CTD e neppure i componenti della rete regionale di referenti per lo assessment tecnico di tecnologie sanitarie possono garantire in nessun modo alcun utente riguardo alla qualità delle documentazioni reperite, elaborate e prodotte nell'ambito del programma regionale di HTA.

La Direzione Generale Welfare, i componenti delle Commissioni CTE e CTD e i componenti della rete regionale di referenti per lo assessment tecnico di tecnologie sanitarie non possono essere considerati responsabili per eventuali perdite o danni conseguenti in qualsiasi modo all'utilizzo acritico e non responsabile, da parte di terzi, dei contenuti riportati nelle documentazioni.

Le documentazioni di HTA possono contenere collegamenti ad altre fonti sul web, prodotte da terze parti. La Direzione Generale Welfare non ha controllo sui contenuti collegati. L'utente deve ricordare che l'uso di questi contenuti collegati è disciplinato da termini e condizioni stabiliti dalle terze parti nei rispettivi siti.

FONTI SELEZIONATE

- ¹ Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther* 2017;8(1):55–73.
- ² Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: A multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *The Lancet* 2016;388(10057):2254–63.
- ³ COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE'. FREESTYLE LIBRE, Système flash d’autosurveillance du glucose 2016.
- ⁴ CONFIDENZIALE. Revisione critica REPLACE 2017.
- ⁵ CONFIDENZIALE. FreeStyle 2016 09 2017.
- ⁶ Hammond P. Interpreting the ambulatory glucose profile. *Br J Diabetes* 2016;16:10.
- ⁷ Health Policy Advisory Committee on Technology | Clinical Excellence Division | Queensland Health. New and emerging health technologies for diabetes report Technology Brief | Health Policy Advisory Committee on Technology 2015.
- ⁸ Kort-HTA - Vastra Gotalandsregionen. Kontinuerlig glukosmätning med FreeStyle Libre: effekt på HbA1c hos typ 1 diabetiker. Kort-HTA Blodsockermätning Libre_2015-11-30_TS_JK_IT 2015.
- ⁹ Mid Essex Clinical Commissioning Group. GUIDELINES FOR CHOICE OF BLOOD GLUCOSE TESTING STRIPS, LANCETS AND METERS 2016.
- ¹⁰ National Clinical Guideline Centre. Type 1 diabetes in adults - Type 1 diabetes: diagnosis and management: New NICE guidance on diagnosis and management.
- ¹¹ Regione Emilia-Romagna. Circolare Sanità ER 13-2015 2015. Linee di indirizzo regionali per un uso appropriato dei dispositivi medici per l’autocontrollo e l’autogestione del Diabete Mellito (ottobre 2015)
- ¹² Regione Lazio. Linee prescrittive presidi monitoraggio glicemico 2016. Recepite con determinazione G08900 del 3 agosto 2016.
- ¹³ Regione Lazio. Piano per la malattia diabetica 2016-2018 14-2015.
- ¹⁴ Regione Basilicata: Linee di indirizzo regionali per un uso appropriato dei dispositivi medici per l’autocontrollo e l’autogestione nel Diabete Mellito approvate con Deliberazione di Giunta Regionale 29.04.2016, n. 452
- ¹⁵ Regione Toscana: Indicazioni per l’automonitoraggio glicemico per le persone con Diabete e l’utilizzo dei dispositivi per il monitoraggio in continuo del glucosio, dei sistemi di infusione continua dell’insulina e sistemi integrati approvate con delibera n. 829 del 30-08-2016.
- ¹⁶ Regione Veneto. FreeStyle Libre - Sistema di monitoraggio flash del glucosio 2015.
- ¹⁷ ATS di Pavia e IRCCS San Matteo - Procedure negoziate di prodotti esclusivi e sviluppo delle funzioni di HTA – 16 febbraio 2016: FREESTYLE LIBRE. Sistema per il monitoraggio continuo della glicemia per alcuni pazienti con diabete mellito.
- ¹⁸ UK NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, University of Birmingham: SugarBEAT®, Eversense, and FreeStyle Libre glucose monitoring systems for diabetes mellitus. Agosto 2016.