

# INFORMES AQUAS

Octubre 2016

## Dispositiu Flash FreeStyle Libre® per al monitoratge de la glucèmia

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Pons JMV. Dispositiu Flash FreeStyle Libre® per al monitoratge de la glucèmia. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:  
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona  
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2016, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya  
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya  
Primera edició: Barcelona, Octubre 2016  
Correcció: Àtona Víctor Igual, SL  
Disseny: Isabel Parada (AQuAS)



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.c>

# Dispositiu Flash FreeStyle Libre® per al monitoratge de la glucèmia

## Autoria

Joan M.V. Pons

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

## Agraïments

A Johanna Caro, Conxa Castells, Mireia Espallargues, Anna García-Altés, Manuel Medina i Eduard Montanyà per les dades subministrades o els comentaris en una versió prèvia d'aquest document.

La responsabilitat última correspon a l'autor, que manifesta no incórrer en conflictes d'interès de cap mena en relació amb aquest informe.

La responsabilitat última correspon a l'autor que manifesta no incórrer en conflictes d'interès de cap mena en relació amb aquest informe.

---

# ÍNDIX

Resum executiu.....	5
Introducció.....	13
La diabetis en el nostre país .....	13
El dispositiu Flash FreeStyle Libre® .....	16
El control de la glucosa .....	18
Hiperglucèmia i hipoglucèmia .....	18
Els efectes del monitoratge de la glucosa amb el FlashStyle Libre® .....	27
Estudis clínics del Flash FreeStyle Libre® .....	27
Cost-efectivitat i utilitat del Flash FreeStyle Libre® .....	30
Context social i econòmic.....	33
Xarxes socials i societat civil.....	33
Mercat, regulació i tecnologia .....	34
Dades del context propi .....	35
Estimació del cost-utilitat en el nostre context.....	36
Estimació de l'impacte pressupostari en el nostre context .....	38
Recomanacions.....	40
Annexos .....	42
Annex 1. Maneig de la hiperglucèmia .....	42
Annex 2. Indicacions consensuades per SED-SEEP(2016): rt-MCG en pacients amb DM tipus 1 .....	43
Annex 3. Consum de tires reactives. Dades a 7/09/2016.....	47
Annex 4. Núm. nens/nenes que el 2015 tenen 4 i 15 anys per any del debut de DM1 .....	50
Annex 5. Distribució de pacients amb DM tipus 1 segons el nombre de tires/dia i edat .....	51
Bibliografia .....	52

---

# RESUM EXECUTIU

## La diabetis en el nostre país

La diabetis mellitus (DM) és una malaltia crònica amb un important impacte pel que fa a la morbiditat i mortalitat, així com també quant a l'aspecte socioeconòmic. L'*Estudio di@bet.es*, estudi transversal poblacional realitzat entre el 2009 i el 2010, mostrava una prevalença del 7,78 % de diabetis coneguda i 6,01 % de DM desconeguda. Les dades de prevalença de DM coneguda que recull l'Enquesta de Salut mostren que aquesta ha passat del 4,7 % el 1993 al 8 % el 2015. Les dades del registre de DM tipus 1 a Catalunya (inici al 1987) mostren una incidència de 250-270 casos cada any en població menor de 30 en el diagnòstic. L'impacte social i econòmic d'aquesta malaltia es deriva no només de la seva alta incidència i prevalença, sinó també per les complicacions agudes (cetoacidosis, hipoglucèmia iatrogènica) i, especialment, cròniques que l'acompanyen, i que es veuen afavorides per un mal control de la glucosa.

Un estudi amb costos del 2012 mostrava que, en el conjunt del SNS, els costos de la DM ascendien a 5.809 milions d'euros, l'equivalent al 8,2 % de la despesa sanitària total pública. Amb una prevalença de 3.282.790 pacients, resulta en un cost anual per pacient diabètic de 1.770 €. Els costos més importants corresponen als farmacològics (38 %), seguits pels costos hospitalaris (33 %). Es constata un important increment dels costos dels fàrmacs, ja que, en el període 2000-2008, els costos del tractament amb insulina es van incrementar un 91,2 %, i els antidiabètics orals, un 20,2 %. La despesa associada a l'atenció sanitària de la DM ha seguit augmentant per l'envelliment de la població (major incidència), l'alta prevalença d'obesitat, així com per tota la innovació tecnològica, ja que, en termes econòmics, el mercat, pel nombre de pacients afectats actualment (i en el futur), no deixa de créixer i de ser molt atractiu per a nombroses empreses.

## El dispositiu Flash FreeStyle Libre®

Flash FreeStyle Libre® és un dispositiu autoritzat per comercialitzar-se a Europa el 2014 per a adults i, recentment (febrer del 2016), per a nens i adolescents entre 4 i 17 anys. Està constituït per un sensor i un aparell lector. El sensor té una durada de 14 dies i, a diferència d'altres sistemes de monitoratge continu de la glucosa (MCG), no necessita calibratge, sinó que ve de fàbrica. Contrari als altres MCG, la determinació realitzada de glucosa permet determinar la dosificació de la insulina. Només en tres situacions, l'empresa Abbott, fabricant del Flash FreeStyle Libre®, recomana mesurar la glicèmia amb la punció al dit abans de fer ajustaments en la insulina: si hi ha hipoglucèmia, quan la glucosa canvia ràpidament i si els símptomes no corresponen a les lectures del sistema.

El FreeStyle Libre® disposa de marca CE per a la seva comercialització a Europa, però no és el cas dels Estats Units, on la FDA encara no n'ha autoritzat la comercialització. El FreeStyle es pot adquirir lliurement a través d'Internet en diferents països europeus, però cap incorpora aquest dispositiu específicament com a prestació del sistema sanitari. En alguns països es preveu la possibilitat de cobertura pública (parcial o total) dels sistemes de

monitoratge continu de glucosa (MCG) en casos seleccionats i sota prescripció. El preu (PVP) del FreeStyle Libre® és de 59,9 € pel sensor i 59,9 € pel lector. El Ministeri (MSSSI) ha encarregat al Servei de Planificació i Avaluació del Servei de Salut de Canàries un estudi del cost-efectivitat del sistema Flash.

La incorporació al mercat d'aquest nou dispositiu de monitoratge de la glucosa no es pot avaluar d'una manera aïllada. Hi ha tot un altre marc, més general, on la malaltia, el progrés tecnològic i l'àmbit social i econòmic s'han de considerar.

## Hiperglucèmia i hipoglucèmia

En la mesura que la glucosa en sang s'aproxima a la normalitat, amb les seves oscil·lacions (ingesta, exercici físic, altres factors moduladors...), s'eviten les complicacions agudes i més es retarda l'inici i la progressió (gravetat) de les complicacions de la DM. Els assaigs clínics multicèntrics de la darrera dècada del segle passat així ho van demostrar.

Un element important en el tractament intensiu i en l'assoliment dels objectius de glucèmia és l'automonitoratge de la glucosa en sang (sang capil·lar), coneguda per les seves sigles en anglès: SMBG o *self-monitoring blood glucose*. Els assaigs clínics esmentats també van manifestar que, com més freqüència de SMBG, menor és el nivell (en tant per cent) de l'hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), i que com menys HbA<sub>1c</sub>, es redueix el risc de complicacions. Tanmateix, els tractaments que persegueixen un control intensiu de la glucèmia comporten un augment dels episodis d'hipoglucèmia, especialment d'hipoglucèmia greu. Aquesta hipoglucèmia iatrogènica és més freqüent en pacients amb un dèficit absolut d'insulina endògena, com és el cas dels malalts amb DM tipus 1.

Segons la tipologia de pacients (edat, estat funcional, altres morbiditats, etc.), pot pesar més el risc i les complicacions de la hipoglucèmia que la reducció en les complicacions microvasculars per un estricte control (HbA<sub>1c</sub>) de la glucosa. El monitoratge de la glucosa (SMBG o MCG) és un element essencial en el maneig dels pacients amb risc d'hipoglucèmia. Per això, quan es vol expressar el grau de control de glucosa s'han de mirar conjuntament l'HbA<sub>1c</sub> i els episodis d'hipoglucèmia greus, com una mena de variable de resultat compost.

La determinació repetida de glucèmia (SMBG o MCG) no en disminueix els valors (i HbA<sub>1c</sub>) per si mateixa, sinó com s'integra aquesta informació en el pla terapèutic d'automaneig, la qual cosa permet l'ajust de la insulina o la modificació de la conducta (alimentació, activitat física). La major part de pacients amb tractaments intensius (dosi múltiple d'insulina o bomba d'insulina), principalment els malalts amb DM tipus 1, han de realitzar, per tant, múltiples controls de glucèmia.

## Monitoratge continu de glucosa (MCG)

Com a alternativa a les múltiples determinacions de glucèmia capil·lar, han sorgit dispositius que permeten mesurar la glucosa intersticial i monitorar contínuament els nivells de glucosa: són els monitors continus de glucosa (MCG). Hi ha dos tipus de MCG: el tipus professional o retrospectiu (a manera de dispositiu Holter dels cardiòlegs per registrar l'electrocardiograma durant un temps determinat) i el tipus personal conegut com «en temps real» (rt-MCG). Porten alarmes que es disparen quan els nivells de glucosa són excessivament baixos o

alts. Als Estats Units, els dispositius de MCG no estan aprovats com a únic agent per monitorar la glucosa, sinó que, abans de l'ajust en la dosi d'insulina, cal determinar la glucèmia en la sang capil·lar. Un altre inconvenient d'aquests dispositius és que requereixen un calibratge amb SMBG. Hi ha fabricants que comercialitzen dispositius de MCG amb la seva bomba d'insulina corresponent (*sensor-augmented pumping*).

## Efectivitat dels dispositius de MCG

L'evidència sobre l'eficàcia comparada entre MCG i SMBG amb repetides punxades és un xic confusa amb assaigs clínics, revisions sistemàtiques i metanàlisi, que mostren resultats dispars. Menys coneixement hi ha sobre els resultats a llarg termini amb aquests dispositius. Hi ha pocs malalts amb DM tipus 1 que utilitzin els sistemes de MCG, i encara n'hi ha menys amb DM tipus 2. Són múltiples les circumstàncies que intenten explicar aquesta escassa difusió, com ara la manca d'experiència i formació de professionals i pacients i factors més propis de la tecnologia (durada limitada del sensor, repetida necessitat de calibratge, obsolescència dels equips avaluats), però, entre els factors més rellevants, hi ha el seu cost i l'absència de cobertura per part de les asseguradores.

En els seus estàndards assistencials del 2015, l'American Diabetes Association (ADA) afirmava que MCG podia ser una eina suplementària a SMBG en pacients no conscients dels episodis d'hipoglucèmia i/o episodis freqüents. En conjunció amb els règims intensius d'insulina podia ser d'utilitat per reduir l'HbA<sub>1c</sub> en pacients seleccionats ( $\geq 25$  anys) amb DM tipus 1. Com a posicionaments recents i més propers al context propi, tenim la revisió de l'efectivitat, seguretat i cost-efectivitat dels rt-MCG en la DM tipus 1 i tipus 2 en comparació amb SMBG realitzat pel Servei d'Avaluació del Servei Canari de Salut. L'avaluació econòmica, atenent als costos dels dispositius, els resultats obtinguts i la perspectiva del Sistema Nacional de Salut, mostraven que rt-MCG no és en cap cas una alternativa cost-efectiva.

El posicionament com a consens de la Sociedad Española de Diabetes, SED, i la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, SEEP (2016), després d'examinar els dispositius existents (MCG professional, rt-MCG, rt-MCG amb CSII/bomba d'insulina –sistemes SAP o *sensor augmented pumping*–), la literatura científica i les recomanacions d'altres societats científiques, constata que l'evidència sobre els beneficis de rt-MCG encara és escassa. L'annex 2 recull les indicacions establertes per consens de la SED-SEEP.

On sembla, doncs, que puguin tenir més utilitat aquests dispositius de MCG és en aquells malalts amb insulina i sota tractament intensiu pel control de la glucèmia, especialment malalts amb DM tipus 1 que requereixen múltiples determinacions de control, que presenten episodis repetits d'hipoglucèmia o són inconscients dels mateixos. L'efectivitat està estretament associada a la consistència en la seva utilització i, per tant, els pacients han d'estar disposats a la seva utilització  $> 70$  % del seu temps. Només s'hauria de continuar amb MCG si l'HbA<sub>1c</sub> pot ser mantinguda  $< 7$  % i/o hi ha reduccions en el seu nivell  $> 2,5$  %, sense ser aquest el criteri únic.

## Estudis clínics del Flash FreeStyle Libre®

No hi ha estudis com cal que facin un comparació directe dels sistemes actualment existents en el mercat de MCG amb el dispositiu Flash FreeStyle Libre®. Només se n'ha localitzat un, amb 8 pacients ambulatoris amb DM tipus 1. Malgrat el ressò de l'aparició d'aquest dispositiu a les xarxes socials, les dades d'eficàcia no han començat a aparèixer fins fa poc i de forma fragmentada o incompleta. Hi ha dos estudis principals realitzats a Europa i necessaris per tal de completar la sol·licitud d'autorització de comercialització a la FDA dels Estats Units: IMPACT, en pacients amb DM tipus 1 ben controlats, i REPLACE, en pacients amb DM tipus 2 amb HbA<sub>1c</sub> al voltant del 8,8 %.

En l'estudi IMPACT, publicat en línia aquest setembre, es mostra una reducció significativa en els episodis i temps en hipoglucèmia, tant de dia com de nit. Aquestes millores no són a costa d'un increment de la concentració de glucosa, com mostra el manteniment dels nivells d'HbA<sub>1c</sub>. Cal dir també que es tracta de malalts amb DM tipus 1 ben controlats, amb la qual cosa no ha de sorprendre la petita reducció del temps en hiperglucèmia o l'augment de temps en el rang de 70-180 mg/dl, tot i que aquests canvis puguin ser estadísticament significatius. Això tradueix l'alt grau de motivació dels participants, entre els quals un terç dels mateixos eren portadors de CSII, un percentatge força per damunt de l'habitual a Europa.

L'assaig REPLACE, segons es refereix, havia especificat *a priori* l'anàlisi de subgrups per edat, però caldrà veure la potència estadística en l'estimació mostral per tal de possibilitar-lo. Els investigadors poden concloure que el FreeStyle Libre® en malalts amb DM tipus 2, amb tractament intensiu amb insulina, redueix el temps en hipoglucèmia, tant de dia com de nit, i millora significativament l'HbA<sub>1c</sub> en els menors de 65 anys.

## Cost-efectivitat i utilitat del Flash FreeStyle Libre®

Com succeeix amb els estudis clínics, dels estudis econòmics d'aquest innovador dispositiu de MCG només es coneixen dades fragmentàries de comunicacions a congressos. Un ACE comparava aquest sistema de MCG amb el de SMBG en malalts amb tractament d'insulina. La mesura d'efectivitat eren els anys de vida ajustats a la qualitat (AVAQ). Els resultats mostraven una raó de cost-efectivitat incremental (RCEI de MCG *versus* SMBG) entre 10.034 i 29.069 lliures (£) per AVAQ. Amb una reducció del 0,5 % en l'HbA<sub>1c</sub>, un benefici en utilitat del 0,01 i sense diferències en els episodis d'hipoglucèmia, la RCEI se situava en 17.808 £ per AVAQ. Atenent al llindar de la RCEI convencionalment acceptat al Regne Unit pel NICE (30.000 £ per AVAQ), la despesa en aquest dispositiu al llarg de la vida resultava socialment acceptable. No cal parlar de les dificultats en la valoració d'aquest estudi de CEA donada la limitada informació disponible. Un horitzó temporal tan llarg ja resulta sorprenent, com també el desconeixement de la taxa de descompte aplicada.

En l'estudi d'utilitats entre la diferent tipologia de processos, en aquest cas el procés d'atenció, fent referència a la forma de monitoratge de la glucosa, MCG o SMBG, en pacients amb DM tipus 1 i tipus 2, els investigadors obtenien les utilitats a través de la tècnica *time trade-off*. El sistema de monitoratge de la glucosa amb el Flash FreeStyle tenia una utilitat del 0,882, mentre que la del sistema convencional (SMBG) era del 0,851 (diferència mitjana de 0,03;  $p < 0,0001$ ). Quan es preguntava per la preferència en una



escala de l'1 (molt favorable al sistema de sensor) al 7 (molt favorable al sistema convencional de punxada), la majoria de participants (82,3 %) preferien el sistema menys agressiu. Els autors admeten que desconeixen fins a quin punt les utilitats obtingudes difereixen de les que poguessin referir els pacients. Hi ha un acord entre experts que, en l'obtenció d'utilitats per tal de determinar la disposició a pagar en sistemes sanitaris públics, aquestes s'han d'obtenir de la població general. Una altra crítica que es podria fer seria en els estats de salut descrits en les vinyetes, ja que tres determinacions al dia és una xifra que no deixa de ser un nombre baix.

## Xarxes socials i societat civil

Cal remarcar fins a quin punt aquest dispositiu ha despertat l'interès en els mitjans i en les xarxes socials, malgrat una molt limitada campanya de màrqueting i l'escassetat de dades clíniques sobre la seva utilització. Resulta sorprenent que, amb la limitada informació existent, l'Alianza General de Pacientes d'Espanya es pronunciés decididament pel sistema Flash de monitoratge de glucosa i per la seva incorporació al SNS. Ni en aquest document, ni tampoc en els blocs examinats, semblen qüestionar el preu de venda al públic del producte.

Paral·lelament, a principis de novembre del 2014 s'inicia des del web [Change.org](http://Change.org) una recollida de peticions per tal que s'inclogui el mesurador de glucosa sense punxades (FreeStyle Libre®) per a diabètics dins la Seguretat Social. A finals d'agost del 2016 havia recollit 187.272 signatures. Es podria afegir, finalment, que a principis de setembre l'agència EFE es feia ressò d'una mare que demanava al Parlament de Catalunya que el Departament de Salut subvencionés els mesuradors continus de glucosa.

El fet que aquestes iniciatives contrastin amb l'escassetat de dades clíniques reafirma la indubtable major conveniència i confort que aporta el nou dispositiu.

## Mercat, regulació i tecnologia

Els productes sanitaris, i un monitor de glucosa ho és, contràriament als medicaments, tenen una regulació menys exigent, si més no a Europa i si es compara amb la FDA americana. Els productes sanitaris, també en contrast amb els medicaments, estan exempts d'un control de preus en la major part de països.

Pel que fa a productes sanitaris, el sistema més antic i comú de control de la glucèmia capil·lar mitjançant punxades al tou dels dits (llanceta per punxar, tira reactiva, glucòmetre) està ple de proveïdors. Com que no s'actua sobre els preus, el sistema sanitari públic acaba actuant sobre la selecció i distribució, de manera que, per exercir un major control de la despesa en tires reactives, aquestes se seleccionen per concurs i es distribueixen, com és el cas d'aquí, als centres d'atenció primària. Tampoc els diferents sistemes SMBG són iguals pel que fa a les capacitacions que incorporen i al compliment dels estàndards ISO-15197-2013 per a la mesura de la glucosa en sang. Una selecció acurada del material utilitzat, cap a l'alternativa més eficient, podria generar importants estalvis i, en tot cas, forçar importants descomptes en la seva adquisició.

El Flash FreeStyle Libre® ha sortit amb un preu per sobre del que té SMBG, però per sota dels sistemes més comuns de MCG. Caldrà veure com la qüestió dels preus es configura en

el futur proper en la mesura que es difongui el sistema de monitoratge sense punxada als dits i com això afecta el preu de SMBG i altres sistemes de MCG. La major part dels estudis han estat de durada força limitada (6 mesos), i el grau d'utilització dels sistemes de MCG és precisament un dels determinants de la seva efectivitat. La major conveniència i confort del sistema Flash FreeStyle pot influir en l'adherència i el compliment, però no hi ha estudis a llarg termini que ho corroborin.

## Dades del context propi

En el context català hi ha uns 1.678 pacients amb DM tipus 1 amb bomba d'insulina (CSII), i la seva prescripció es realitza hospitalàriament. La mitjana d'edat en el moment de la prescripció del perfusor (bomba) d'insulina és de  $34,7 \pm 12,5$  anys. Es desconeix, però, quants d'aquests pacients són portadors d'un sistema de MCG compatible amb la bomba (CSII-MCG). Es desconeix també el grau d'utilització de sistemes de MCG de tipus professional i retrògrada que poden ser suficients en diferents circumstàncies.

Si es mira el grau d'utilització de tires reactives en l'Institut Català de la Salut i per part de pacients amb DM tipus 1, les dades per edat es presenten a l'annex 3. Es recull un total de 18.568 pacients, dels quals 5.961, en principi, es punxen  $\geq 6$  vegades/dia ( $\geq 42$  tires/setmana) i, entre aquests últims, 944 es punxen  $\geq 9$  vegades/dia ( $\geq 63$  tires/setmana). SMBG suposa un major apoderament dels pacients en el control i maneig de la seva malaltia i, d'altra banda, els sistemes de MCG aporten més i millor informació sobre el control de glucosa. Un dispositiu que ofereix un major confort pot suposar un clar avantatge i millorar l'adherència, però està clar que l'educació diabetològica suposa també altres intervencions i canvis conductuals rellevants.

## Estimació del cost-utilitat en el nostre context

Es parteix de donar per bona la diferència d'utilitat obtinguda en l'estudi del Regne Unit amb la participació de població general (9 % diabètics). Als preus de venda al públic per Internet, el cost dels 26 sensors anuals necessaris de Flash FreeStyle Libre® seria de 1.557,4 €, i s'hi hauria de sumar el cost del lector de 59,90 €, amb una vida mitjana de tres anys. El cost anual amb aquest sistema de MCG estaria en 1.577,37 €. L'avaluació del cost anual de SMBG és més complicat, perquè hi ha una multiplicitat de proveïdors al mercat. El cost anual dependrà del nombre de punxades/anàlisi per dia. Amb 3 vegades/dia, el cost anual de SMBG està en 273,75 €; amb 6 vegades/dia seria de 547,50 €, i amb 9 vegades/dia arribaria a 821,25 €.

S'estima la raó de cost-efectivitat incremental (RCEI) per un any i per a unes necessitats de mesura de la glucosa, sigui capil·lar o intersticial, de 3 vegades/dia (com en l'estudi britànic d'utilitats) o més, sent tota la resta igual. Per a aquesta freqüència d'anàlisi, mantenint les utilitats constants, el RCEI resulta en 42.052,15 € per any de vida ajustat a la qualitat (AVAQ). Si en lloc de 3 punxades/dia en fossin 6, la RCEI seria de 33.221,51 € i, amb 9 punxades, 24.390,86 €. No hi ha dubte que les RCEI van sent més favorables (menors) en la mesura que el nombre de punxades és més elevat. Atenent als estudis realitzats en el nostre context sobre la disposició a pagar per anys de vida ajustats a la qualitat, i en cas d'estats de salut, aquesta se situa entre 21.000-24.000 € per AVAQ, llindar per sota del qual només s'arribaria en cas de  $\geq 10$  determinacions de glucosa al dia.

## Estimació de l'impacte pressupostari

Més complicat resulta fer una estimació de l'impacte pressupostari que podria suposar la incorporació del Flash FreeStyle Libre® a la cartera de serveis del sistema sanitari públic. Caldria conèixer, dels pacients amb DM tipus 1, quins estan en tractament intensiu amb insulina i no acaben de tenir un bon control (mesurat mitjançant l'HbA<sub>1c</sub>) o quins pateixen hipoglucèmies greus arribant fins i tot a un estat d'inconsciència (no percebre-les) per no presentar símptomes.

Si s'examinen les dades de què disposem, la major part dels 1.678 pacients amb perfusors estan al voltant de 34,7 anys. Pel que fa a la dispensació de tires reactives, d'aquells que, en principi, en fan un ús de  $\geq 9$  per dia ( $\geq 63$ /setmana), en tenim 944, i la major part (85,3 %) es troben en dos grups d'edat: entre 4 i 18 anys n'hi ha 471, i entre 25 i 50 anys són 334. S'ha de pensar que, d'aquests últims, molts deuen estar amb bomba.

En pacients amb DM tipus 1 i amb consums  $\geq 9$  tires/dia, amb els preus actuals i utilitats constants, la RCEI resulta en el llinar de la disposició pública a pagar més favorable.

	Amb $\geq 6$ punxades/dia (SMBG)	Amb $\geq 9$ punxades/dia (SMBG)	Impacte pressupostari anual $\geq 6$ punxades/dia	Impacte pressupostari anual $\geq 9$ punxades/dia
<b>majors de 4 anys</b>	5.961	944	9.402.682,70 €	1.489.034,13 €
<b>majors de 25 anys</b>	4.068	380	6.416.727,60 €	599.399,33 €
<b>entre 4 i 18 anys</b>	1.384	511	2.183.075,47 €	806.034,36 €
<b>entre 25 i 50 anys</b>	3.045	334	4.803.081,50 €	526.840,47 €

En anys successius, a la casuística estimada i a l'impacte pressupostari, s'haurien d'afegir els casos d'incidents de DM tipus 1.

Al marge de les utilitats, el cost per utilitat incremental o l'impacte pressupostari, el que s'ha de pensar quan es parla de costos és en el cost d'oportunitat, és a dir, el cost que suposa renunciar a uns beneficis que vindrien d'una altra mena d'elecció. No cal esmentar la necessitat de diferenciar els interessos comercials (legítims de les empreses), els personals (pacients i especialistes només veuen una part, menor o major, de les problemàtiques de salut) i els interessos d'un sistema de salut públic (que ha de vetllar per una distribució efectiva, eficient i equitativa d'uns recursos limitats).

## Recomanacions

Qualsevol consideració pel que fa a la cobertura pública d'aquest dispositiu, als pacients que podrien ser candidats a aquest sistema de MCG com és el Flash FreeStyle Libre® i al seu impacte pressupostari, hauria de tenir en compte altres elements, entre els quals hi ha els següents:

- La prematuritat de qualsevol decisió, donades les dades incompletes dels estudis.
- Els resultats preliminars dels estudis (durada, 6 mesos) mostren escàs efecte sobre l'HbA<sub>1c</sub> (excepte en el subgrup de  $< 65$  anys amb DM tipus 2) i un major efecte sobre el temps amb hipoglucèmia i hipoglucèmies nocturnes.
- Els costos de la DM en el sistema sanitari públic i la seva tendència.

- La incidència en els preus actuals, tant de les tires com d'altres sistemes de MCG de resultes de la introducció del Flash FreeStyle Libre®.
- Les potencialitats no completament explorades dels sistemes de MCG per professionals (MCG retrògrada).
- Les incerteses existents (publicació completa dels estudis, estudis comparatius entre sistemes de MCG, estudi cost-efectivitat d'aquest sistema en curs, desconeixement de la incidència i gravetat de les hipoglucèmies en el nostre entorn).
- La lletra petita pel que fa a les recomanacions de la casa fabricant (Abbott) de quan s'aconsella la determinació de glucosa capil·lar abans d'ajustar la insulina.
- Els malalts amb DM tipus 1 amb perfusors (bombes) d'insulina i, d'aquests, els que estan amb un sistema de MCG compatible amb el seu perfusor (bomba) i la conveniència/preferència envers el sistema Flash FreeStyle Libre®.
- La satisfacció indiscutible dels pacients, pel major confort i conveniència del Flash FreeStyle Libre®, i el potencial efecte sobre l'adherència/compliment pel que fa a l'automonitoratge de la glucosa.
- La necessitat de garantir una adherència màxima amb els sistemes de MCG per tal de garantir-ne l'efectivitat.
- Incorporar criteris objectius de retirada quan no s'assoleixen els objectius o el compliment, tal com han formulat tant el NICE com el consens de la SED-SEEP.
- Formes alternatives o complementàries de finançament i/o distribució d'aquesta mena de producte sanitari.

# INTRODUCCIÓ

## La diabetis en el nostre país

La diabetis mellitus (DM) és una malaltia crònica amb un important impacte pel que fa a la morbiditat i mortalitat, així com també quant a l'aspecte socioeconòmic, i que l'OMS considera una de les epidèmies del segle XXI. Diversos estudis epidemiològics en l'àmbit espanyol situen la prevalença de la DM al voltant del 10 % de la població. L'*Estudio di@bet.es*, estudi transversal poblacional realitzat entre el 2009 i el 2010 d'una mostra representativa seleccionada a l'atzar del registre del SNS (100 centres d'AP, 16 de Catalunya), i que incloïa 5.072 adults  $\geq 18$  anys (41,6 % homes i 58,4 % dones), sota criteris diagnòstics internacionalment acceptats,<sup>a</sup> mostrava els resultats següents: <sup>1,2</sup>

	Prevalença (%)	IC 95 %
<b>Total DM</b>	13,79	12,84-14,74
<b>DM coneguda</b>	7,78	6,97-8,59
<b>DM desconeguda</b>	6,01	5,35-6,66
<b>Tolerància Alterada a la Glucosa (TAG)</b>	9,21	8,23-10,19
<b>Glucèmia basal alterada (IGF)</b>	3,44	2,91-3,28
<b>Obesitat</b>	28,25	26,97-29,52

En l'àmbit català, les dades de prevalença de DM coneguda que recull l'Enquesta de Salut mostren que aquesta ha passat del 4,7 % el 1993 al 8 % el 2015. En població  $\geq 15$  anys, s'estima que hi ha a Catalunya 560.000 malalts amb DM, dels quals, en general, un 6,8 % són DM tipus 1 (infanto-juvenil per l'edat d'inici o insulíndependent) i un 93,2 % són DM tipus 2 (de l'adult, molt associada al sobrepès/obesitat i a altres morbiditats cardiovasculars, que ha de tractar-se amb canvis en l'estil de vida –dieta i exercici físic–, fàrmacs hipoglucemians i/o insulina).<sup>3</sup> La incidència de DM tipus 2 s'incrementa amb l'edat.

Les dades del registre de DM tipus 1 a Catalunya (inici al 1987) mostren una incidència de 250-270 casos cada any en població menor de 30 anys. En l'àmbit espanyol, i segons diversos registres, la incidència estimada de DM tipus 1 en  $< 15$  anys se situa al voltant de 17,69 casos/100.000 habitants/any, sent a Catalunya 12,1 casos/100.000 habitants/any, amb una incidència força més alta en altres territoris peninsulars.<sup>4</sup>

L'impacte social i econòmic d'aquesta malaltia es deriva no només de la seva alta incidència i prevalença, sinó també per les complicacions agudes (cetoacidosis, hipoglucèmia iatrogènica...) i, especialment, cròniques que l'acompanyen, i que es veuen afavorides per un mal control de la glucosa. Hi ha diversos estudis, estatals i regionals, que han estimat,

<sup>a</sup> Diabetis no coneguda: si glucèmia basal dejú (FPG)  $\geq 126$  mg/dl o glucèmia 2 h mg/dl del TTOG (2hPG)  $\geq 200$ .

- Diabetis coneguda: si tractament amb insulina o hipoglucemians orals.
- Tolerància alterada a la glucosa (TAG): si FPG  $< 126$  mg/dl i 2hPG  $\geq 140$  mg/dl però  $< 200$  mg/dl.
- Glucèmia basal alterada (IFG): si FPG 110-125 mg/dl i 2hPG  $< 140$  mg/dl.
- Obesitat: IMC (índex de massa corporal)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

amb diverses aproximacions (*bottom-up* o *top-down*), els costos directes (de vegades també els costos indirectes per les pèrdues de productivitat) de la DM (DM tipus 2, però alguns també tipus 1) en el sistema de salut. Aquests costos directes se situen cap a 1.660 €/any, podent suposar en el conjunt de la població diabètica al voltant del 8 % de la despesa sanitària pública. La presència de complicacions (microvasculars i/o macrovasculars), la seva prevalença i gravetat augmenten òbviament els costos i, entre aquests, predominen els resultants de l'hospitalització (37-60 %); la resta es reparteix entre l'atenció ambulatoria (17-28 %)<sup>b</sup> i el tractament farmacològic (22-46 %), segons mostren els diferents estudis. Mentre els costos anuals directes poden arribar a 1,5 mil milions d'euros, els costos indirectes per pèrdua de productivitat se situarien en 2,8 mil milions d'euros/any.<sup>1</sup> A Catalunya, i d'acord amb les dades de prevalença de l'ESCA 2015, per al 8 % de les persones amb DM coneguda, el cost sanitari directe representaria 1.610 milions d'euros/any, sent el cost d'un pacient amb diabetis 1,59 vegades superior al d'un pacient sense diabetis.<sup>5</sup>

Un bon exemple de metodologia *bottom-up* en l'estimació de costos directes de la DM a Espanya és l'estudi publicat el 2013, que, recollint també estudis previs, realitzava una actualització amb costos del 2012.<sup>6</sup> En el conjunt del SNS, els costos de la DM ascendien a 5.809 milions d'euros, equivalent al 8,2 % de la despesa sanitària total pública. Amb una prevalença de 3.282.790 pacients, resulta en un cost anual per pacient diabètic de 1.770 €. Els costos més importants corresponen als farmacològics (38 %), que ocupen el primer lloc, seguits pels costos hospitalaris (33 %). Tenint en compte l'infradiagnòstic i la prevalença de DM desconeguda, el cost podria arribar a uns 8.787 milions d'euros (12,5 % de despesa sanitària pública). Els investigadors constaten també l'important increment dels costos dels fàrmacs, ja que en el període 2000-08 els costos del tractament amb insulina s'han incrementat un 91,2 %, i els antidiabètics orals, un 20,2 %. El consum observat de tires reactives per a l'automonitoratge de la glucosa capil·lar en el sistema públic sanitari va ser de 421,6 milions d'unitats, equivalent a una despesa de 118 milions d'euros, el 2 % de la despesa total en DM.<sup>6</sup>

Específicament pel que fa a la despesa farmacològica en la DM, un estudi dut a terme en un CAP de la ciutat de Barcelona i en una mostra seleccionada a l'atzar entre la població diabètica atesa, mostrava un cost de 282 €/pacient/any (DE 101,76 €/any). Els malalts amb DM tipus 1, amb triple teràpia i els controlats per l'endocrinòleg a l'hospital, tenien una despesa superior (en principi, serien casos més complexos), sent de 980 (DE 411 €/any), de 870 (DE 559 €/any) i de 533 (DE 382 €/any), respectivament, així com també aquells que presenten complicacions microvasculars i/o macrovasculars.<sup>3</sup>

Més recentment, amb dades del 2011 i provinents de la base de dades de l'atenció primària, s'examinaven els costos directes de la DM tipus 2 aparellant cada pacient amb un control i segons edat, gènere i metge que dona l'atenció. El cost anual mitjà estava en 3.330 € en els pacients amb DM i 1.803 €/any en els no diabètics, la qual cosa suposa un increment del 72 % dels primers sobre els segons. El cost anual d'hospitalització era de 1.303 € i el de la medicació de 925 €, mentre que en els no diabètics estava entre 801 i 489 €, el que suposa un increment del 62 i del 89 %, respectivament. El pacients amb DM tipus 2 mal controlats

---

<sup>b</sup> La DM tipus 1 generalment l'atenen els endocrinòlegs d'adults i pediàtrics, infermeres educadores i a la consulta externa hospitalària. La DM tipus 2, per la seva part i majoritàriament, és atesa pels metges d'atenció primària amb menor o major participació d'especialistes.

(HbA<sub>1c</sub> > 7 % o > 53 mmol/mol) tenien un cost mitjà de 3.296 € en comparació amb els 2.848 € dels pacients amb DM tipus 2 i bon control. Sense complicacions macrovasculars, el cost mitjà era de 3.008 € en els DM tipus 2 i 1.612 € en els individus no diabètics, però, si hi havia complicacions, els costos augmentaven a 4.914 i 3.306 €, respectivament.<sup>5,7</sup>

Malgrat el millor control metabòlic i dels altres factors de risc cardiovascular en els darrers anys, la despesa associada a l'atenció sanitària de la DM ha continuat pujant per l'envelliment de la població (major incidència), l'alta prevalença d'obesitat, així com per tota la innovació tecnològica (pel que fa a dispositius de diagnòstic i monitoratge i els nous fàrmacs antidiabètics orals i noves insulines), ja que, en termes econòmics, pel nombre de pacients afectats actualment (i en el futur), el mercat no deixa de créixer i de ser molt atractiu per a nombroses empreses. Això es tradueix en una proliferació de dispositius i fàrmacs (antidiabètics orals de la mateixa o diferent família/mecanisme d'acció, noves insulines) per controlar aquesta malaltia.

Dades més recents de despesa són les provinents de la despesa farmacèutica anual en fàrmacs antidiabètics per cada pacient amb DM, inclosos aquells que reben només insulina (DM tipus 1). La font informativa és del Datamart del Servei Català de la Salut (CatSalut), i es recull en les dispensacions d'antidiabètics pel que fa a la farmàcia comunitària. S'exclouen les dispensacions hospitalàries i les receptes privades. Les dades es presenten en la taula següent:

Any	Receptes	↑ anual receptes	Assegurats consumidors receptes	↑ anual consumidors	Import líquid receptes (€)	↑ anual import	Cost per pacient (€)	↑ anual cost per pacient
2009	5.204.778		400.184		91.441.653,50		228,50	
2010	5.593.383	7,5 %	412.788	3,1 %	107.262.739,44	17,3 %	259,85	13,7 %
2011	5.995.081	7,2 %	420.700	1,9 %	117.752.166,95	9,8 %	279,90	7,7 %
2012	5.906.794	-1,5 %	429.058	2,0 %	117.669.671,18	-0,1 %	274,25	-2,0 %
2013	6.104.362	3,3 %	432.191	0,7 %	121.731.359,41	3,5 %	281,66	2,7 %
2014	6.293.956	3,1 %	438.899	1,6 %	131.575.529,67	8,1 %	299,79	6,4 %
2015	6.462.949	2,7 %	445.141	1,4 %	141.540.755,83	7,6 %	317,97	6,1 %
2009 - 2015		24,2 %		11,2 %		54,8 %		39,2 %

Les dades mostren que, malgrat l'increment en els usuaris/consumidors d'antidiabètics (11 %) i de receptes (24 %), els increments més notables són en l'import de les receptes (55 %) i en el cost per pacient (39 %). L'ús d'insulina i metformina (antidiabètic oral de primera elecció) es manté constant en el període, en un 24 i 45 %, respectivament. Els ArGLP-1 (augmenten la secreció d'insulina postprandial i redueixen la secreció de glucagó) augmenten progressivament, i, entre el 2009 i el 2015, se'n quadruplica el consum. El mateix passa amb els iSGLT-2 (inhibidors de la recaptació renal de glucosa), que, introduïts el 2013, se n'accelera el consum fins a igualar els ArGLP-1 en menys de dos anys. Els iDPP-4 (incrementen el nivell d'hormones incretines: GLP-1 i GIP) passen de suposar un 4 % del consum a un 11 %, però quant a despesa representen el 32 % del total.

## El dispositiu Flash FreeStyle Libre®

El Flash FreeStyle Libre®<sup>c</sup> és un dispositiu autoritzat per comercialitzar-se a Europa el 2014 (marca CE de conformitat atorgada per un organisme notificant) per a adults, però encara no per la FDA americana. Segons un comunicat posterior de l'empresa fabricant (febrer del 2016), el Flash FreeStyle Libre® va obtenir la marca CE per comercialitzar el dispositiu en nens i adolescents entre 4 i 17 anys.<sup>d</sup> Representa un concepte d'accés intermitent a un sistema de monitoratge continu de la glucosa intersticial. Està constituït per un sensor i un aparell lector. El sensor és un filament molt fi i flexible que penetra sota la pell i va incorporat a un petit coixinet adhesiu circular (35 mm x 5 mm, i 5 g de pes). Mitjançant un aplicador d'un sol ús, el sensor es posiciona en la part posterior del braç de forma simple i pràcticament indolora. El sensor té una durada de 14 dies i, a diferència d'altres sistemes de monitoratge continu de la glucosa (MCG), no necessita calibratge, sinó que ve de fàbrica calibrat. El sensor analitza la glucosa a nivell intersticial (no capil·lar, com fan els glucòmetres que requereixen una punxada al tou dels dits), i és funcional a partir d'una hora de la seva inserció. La inserció del sensor és més simple que la d'altres MCG, i té una durada (14 dies) superior a la majoria de sensors dels altres sistemes de MCG existents ( $\leq 7$  dies).

A part del sensor, hi ha el lector (95 mm x 60 mm, i 65 g de pes), que s'ha d'aproximar al sensor i mostra el nivell de glucosa en temps real. Pot mostrar una fletxa de tendència (si puja o baixa la glucosa), així com un gràfic de tendència de les darreres vuit hores (les mesures es fan cada minut). Aquestes dades es poden descarregar a qualsevol ordinador amb un programari compatible. El lector porta piles de liti recarregables, que solen durar 7 dies, i la memòria del lector pot emmagatzemar fins a 90 dies d'ús normal. La vida mitjana útil del lector està en uns tres anys.

Contrari als altres sistemes de MCG, la determinació realitzada de glucosa permet decidir sobre la dosificació de la insulina. Els altres sistemes encara requereixen una confirmació mitjançant la determinació de glicèmia capil·lar. Només en tres situacions, l'empresa Abbott fabricant del Flash FreeStyle Libre® recomana mesurar la glicèmia amb la punció al dit abans de fer ajustaments de la insulina: si hi ha hipoglucèmia, quan la glucosa canvia ràpidament i si els símptomes no corresponen a les lectures del sistema. A diferència dels altres sistemes de MCG, el FreeStyle Libre® no disposa d'alarmes o alertes, aspecte important en casos d'hipoglucèmia, ja que el sensor no envia contínuament dades al lector. Com s'ha comentat, els MCG existents al mercat s'han de calibrar amb glucòmetre a l'inici i diàriament per tal d'assegurar-ne la precisió i, a part de la lectura del MCG, cal mesurar la glucèmia capil·lar abans de realitzar qualsevol ajust en la dosificació de la insulina.

El FreeStyle Libre® disposa de marca CE per comercialitzar-se a Europa, però no és als Estats Units, on la FDA encara no n'ha autoritzat la comercialització. La FDA sí que té

---

<sup>c</sup> El Flash FreeStyle Libre® suposa un desenvolupament superior al sistema de monitoratge continu de glucosa (SMCG) que tenia la casa Abbott (FreeStyle Navigator®), mantenint la precisió del sensor però sense necessitar les punxades al dit per al calibratge.

<sup>d</sup> Un cuidador  $\geq 18$  anys ha de ser responsable de la seva supervisió, maneig i assistència/suport del nen o adolescent entre 4-17 anys en la seva utilització i en la interpretació dels resultats (lectures).



aprovat el FreeStyle Pro®, un dispositiu molt semblant, però només per a ús professional, que registra la glucosa durant un temps determinat.

El FreeStyle es pot adquirir lliurement a través d'Internet en diferents països europeus (Regne Unit, on primer es va comercialitzar el 2014, França, Alemanya, Itàlia, Holanda, Suècia i Espanya), però cap d'aquests països incorpora aquest dispositiu com a prestació del sistema sanitari. Això és independent de si es tracta de sistemes finançats amb impostos (tipus el NHS britànic i el SNS espanyol) o a través de les contribucions de treballadors i empresaris (tipus alemany i holandès). Ara per ara, l'adquisició del FreeStyle Libre® la paga la butxaca del pacient/consumidor. En alguns països es preveu la possibilitat de cobertura pública (parcial o total) dels sistemes de MCG en casos seleccionats i sota prescripció. El preu (PVP) del FreeStyle Libre®<sup>e</sup> és de 59,9 € per un sensor i 59,9 € pel lector. El preu, doncs, està per sobre de la despesa que suposen les tires, llancetes i glucòmetres utilitzats per mesurar la glucèmia capil·lar, però per sota del cost dels sistemes MCG sovint utilitzats.<sup>f</sup> Dins la xarxa d'agències d'avaluació de tecnologies mèdiques i prestacions sanitàries, el Ministeri (MSSSI) ha encarregat al Servei de Planificació i Avaluació del Servei de Salut de Canàries un estudi del cost-efectivitat del sistema Flash.

La incorporació al mercat d'aquest nou dispositiu de monitoratge de la glucosa no es pot avaluar d'una manera aïllada, ni tenint en compte només les dades d'efectivitat i cost derivades de la seva utilització. Hi ha tot un altre marc, més general, on han de ser considerats la malaltia (epidemiologia i clínica de la diabetis tipus 1 i tipus 2, costos), el progrés tecnològic (sistemes de control de la glucosa, les bombes d'insulina –CSII, per *continuous subcutaneous infusion insulin*–, les múltiples innovacions en diferents camps, incloses totes les variants d'aplicació de les tecnologies de la informació i comunicació i productes derivats) i l'àmbit social i econòmic.

---

<sup>e</sup> Segons es recull a la pàgina web del producte: 1 sensor (14 dies) = 59,99 €; 10 sensors = 599 €; 1 lector = 59,90 €; 1 lector + dos sensors = 169,90 €.

<sup>f</sup> Per exemple, amb les precaucions inherents als canvis de moneda i la paritat de poder adquisitiu, un model de MCG com Dexcon pot costar uns 785 € per equip i uns 64 € per sensor, que dura uns 7 dies. En alguns països europeus, el cost dels sistemes de MCG s'aproxima als 4.000 €/any.<sup>8</sup>

---

# EL CONTROL DE LA GLUCOSA

## Hiperglucèmia i hipoglucèmia

En la mesura que la glucosa en sang s'aproxima a la normalitat, amb les seves oscil·lacions (ingesta, exercici físic, altres factors moduladors...), s'eviten les complicacions agudes i més es retarda l'inici i la progressió (gravetat) de les complicacions de la DM, siguin microvasculars (neuropatia, retinopatia, nefropatia) o macrovasculars (cardiocerebrovasculars). Els assaigs clínics multicèntrics de la darrera dècada del segle passat (principalment, DCCT el 1993 i l'UKPDS el 1998, i continuacions) així ho van demostrar.<sup>9</sup> Val a dir que els tractaments amb fàrmacs s'acompanyaven d'intervencions multifactorials que inclouen l'educació diabetològica, la nutrició (valoració de carbohidrats i calòrica), l'exercici i els estils de vida.

Un element cabdal en el tractament intensiu i en l'assoliment dels objectius de glucèmia és l'automonitoratge de la glucosa en sang (sang capil·lar mitjançant les llancetes, tires i glucòmetres), coneguda per les seves sigles en anglès SMBG o *self-monitoring blood glucose*. Els assaigs clínics esmentats també van manifestar que, com més freqüència de SMBG, menor és el nivell (en tant per cent) de l'hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), i que com menys HbA<sub>1c</sub>, es redueix el risc de complicacions, de manera que la determinació de l'HbA<sub>1c</sub> passa a ser considerada una bona mesura (variable subrogada o intermèdia) de control de la glucèmia i del risc de complicacions i mortalitat.<sup>9</sup> És, per tant, el nivell d'HbA<sub>1c</sub> un objectiu terapèutic, però sempre adaptat a la tipologia del pacient.

Els assaigs esmentats i d'altres més recents confirmen també que els tractaments que persegueixen un control intensiu de la glucèmia comporten un augment dels episodis d'hipoglucèmia, especialment d'hipoglucèmia greu. La hipoglucèmia<sup>h</sup> suposa per al pacient un major risc de lesió i de mortalitat, sent el temor a la mateixa un factor rellevant en la qualitat de vida percebuda. Aquesta hipoglucèmia iatrogènica és més freqüent en pacients amb un dèficit absolut d'insulina endògena –cas dels malalts amb DM tipus 1– i d'aquells amb DM tipus 2 avançada o que prenen fàrmacs hipoglucemiants específics que comporten més risc. Malgrat que la taxa d'episodis d'hipoglucèmia greu sigui més alta en els pacients

---

<sup>9</sup> El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en malalts amb DM tipus 1 i l'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) en DM tipus 2, amb les seves corresponents cohorts de seguiment, confirmaren els avantatges dels controls intensius de la glucosa en les complicacions de la DM a llarg termini.

<sup>h</sup> És variable el nivell de glucosa en sang que dona lloc a símptomes. Tanmateix, s'ha definit un nivell d'alerta,  $\leq 70$  mg/dl o  $\leq 3,9$  mmol/L, per tal d'avisar a pacients amb DM i cuidadors, especialment aquells que prenen sulfonilurees (estimulen l'alliberament d'insulina endògena), repaglinida (augmenten la secreció d'insulina postprandial) o insulina. Una hipoglucèmia greu es considera aquella que requereix l'assistència d'una altra persona, la qual, de manera activa, administra carbohidrats, glucagó o altres accions correctives. Una hipoglucèmia asimptomàtica és aquella en la qual no apareixen els símptomes típics, malgrat que la concentració plasmàtica de glucosa està per sota del nivell d'alerta. La manera com un pacient respon a la hipoglucèmia depèn de la freqüència en què es presenten els episodis i és un fet que, quan les hipoglucèmies són recurrents, es redueix el llindar de glucosa que precipita la resposta de contraregulació hormonal (increment de glucagó i adrenalina) per restaurar uns nivells normals de glucosa.<sup>10</sup> Es pot arribar a un punt de no ser conscient de la hipoglucèmia per una fallida de la resposta del sistema nerviós autònom a la caiguda de glucosa, la qual cosa es manifesta en presentar-se repetits episodis d'hipoglucèmia sense símptomes i és parcialment reversible quan s'eviten aquests.<sup>10</sup> Símptomes de la resposta hormonal a la hipoglucèmia són sudoració, tremolors, inquietud, palpitations...<sup>11</sup>

amb DM tipus 1 (entre 115 i 320 per 100 malalts/any), comparativament als pacients amb DM tipus 2 (entre 35 i 70 per 100 pacients/any), el nombre total d'episodis és molt superior en els segons pel fet de ser més prevalent el tipus de DM. Com més jove i més vell és un pacient, major és la seva vulnerabilitat a les conseqüències adverses, especialment en l'aspecte cognitiu, de la hipoglucèmia.<sup>10</sup>

Segons la tipologia de pacients (edat, estat funcional, altres morbiditats, etc.), pot pesar més el risc i les complicacions de la hipoglucèmia que la reducció en les complicacions microvasculars per un estricte control (HbA<sub>1c</sub>) de la glucosa, fins al punt que en alguns d'aquests assaigs més recents (com l'ACCORD en DM tipus 2)<sup>i</sup> la mortalitat era superior en el grup de tractament intensiu.<sup>12</sup> Cal sospesar, doncs, els beneficis i riscos del control intensiu de la hiperglucèmia (com és d'estricta el nivell d'HbA<sub>1c</sub> que s'hauria d'assolir). Una bona proposta gràfica es presenta a l'annex 1. El monitoratge de la glucosa (SMBG o MCG) és un element essencial en el maneig dels pacients amb risc d'hipoglucèmia.<sup>10</sup>

L'HbA<sub>1c</sub> reflecteix els nivells mitjans de glucèmia durant els darrers dos o tres mesos, però no mesura la variabilitat en els nivells de glucèmia ni d'hipoglucèmia. Uns nivells alts d'HbA<sub>1c</sub> no protegeixen de patir, en funció del tractament, episodis d'hipoglucèmia (fins i tot fent incrementar erròniament la dosi). Dit d'una altra manera, l'HbA<sub>1c</sub> no informa sobre la prevalença i gravetat de les hiperglucèmies i hipoglucèmies. Tant la variabilitat com els episodis repetits d'hipoglucèmia són factors de risc cardiovascular.<sup>9</sup> La mesura de l'HbA<sub>1c</sub> es pot veure alterada per diverses condicions que afectin els glòbuls vermells.<sup>j</sup>

És per això que quan es vol expressar el grau de control de la glucosa s'han de mirar conjuntament l'HbA<sub>1c</sub> i els episodis d'hipoglucèmia greus, com una mena de variable de resultat compost, i que no deixen de ser variables, en part, relacionades. S'ha proposat en aquest sentit una puntuació (*hypoglycemia-a1c score*, HAS), que es reflectiria de la manera següent:<sup>13</sup>

	Grau de control	Nivell HbA <sub>1c</sub>	Nombre hipoglucèmies greus
<b>HAS</b>	Superior	↓	↓
	Baix	↓	=
	Molt baix	=	↑
		↑	↑

Malgrat que sembli obvi, ha de quedar ben clar que la determinació repetida de glucèmia (SMBG o MCG) no és per si mateixa la que en disminueix els valors (i HbA<sub>1c</sub>), sinó com s'integra aquesta informació en el pla terapèutic d'automaneig, la qual cosa permet l'ajust de la insulina o la modificació de conducta (alimentació, activitat física), ja que és aquesta la intervenció pròpiament terapèutica i que suposa, també, injeccions repetides (MII).<sup>14</sup>

La major part de pacients amb tractaments intensius (dosi múltiple d'insulina o bomba d'insulina), principalment els malalts amb DM tipus 1, s'han d'efectuar múltiples controls de

<sup>i</sup> ACCORD o Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.

<sup>j</sup> Cas d'hemòlisi, hemorràgies, variants d'hemoglobina. L'HbA<sub>1c</sub> reflecteix el control de glucèmia dels darrers 2-3 mesos, quan la vida mitjana dels glòbuls vermells és normal (uns 120 dies). A les causes mencionades es poden afegir altres factors com l'esplenomegàlia, la insuficiència renal crònica, la cirrosi, les transfusions, la utilització d'agents estimulants de l'eritropoesi... Pot aparèixer, pel contrari, una HbA<sub>1c</sub> anormalment alta en algunes hemoglobinopaties i en condicions que redueixen el recanvi de glòbuls vermells, com és el cas de les anèmies per dèficit de ferro o vitamina B12.<sup>9</sup>

glucèmia,<sup>k</sup> la qual cosa vol dir, en funció també de les necessitats individuals, entre 6-10 (o més) SMBG. L'evidència sobre la freqüència de SMBG en malalts sense insulina és insuficient.<sup>14</sup>

## Monitoratge continu de glucosa (MCG)

Com a alternativa a les múltiples determinacions de glucèmia capil·lar, han sorgit dispositius per mesurar la glucosa intersticial que permeten, de forma menys invasiva, un monitoratge continu dels nivells de glucosa: són els monitors continus de glucosa (MCG). Hi ha dos tipus de MCG: el tipus professional o retrospectiu (a mena de dispositiu Holter dels cardiòlegs per registrar l'electrocardiograma durant un temps determinat) i el tipus personal conegut com «en temps real» (rt-MCG). Porten alarmes que es disparen quan els nivells de glucosa són excessivament baixos o alts. Als Estats Units, els dispositius de MCG no estan aprovats com a únic agent per monitorar la glucosa, sinó que, abans de l'ajust en la dosi d'insulina, cal determinar la glucèmia en la sang capil·lar. Un altre inconvenient d'aquests dispositius és que requereixen un calibratge amb SMBG. Hi ha fabricants que comercialitzen dispositius de MCG amb la seva bomba d'insulina corresponent (*sensor-augmented pumping*), la qual cosa suposa una bona, tot i que incompleta (no operen amb un automatisme total), aproximació al pàncrees artificial. Dintre d'aquests sistemes MCG-bomba d'insulina, hi ha aparells que disposen d'un sistema automàtic que atura l'administració d'insulina en situar-se la glucèmia per sota d'un llindar preestablert (*low-glucose threshold suspend*, LGS).<sup>15</sup> Les semblances i diferències entre els sistemes comercialitzats de MCG i el sistema Flash FreeStyle Libre® es resumeixen en la taula següent.<sup>16</sup>

---

<sup>k</sup> Abans de menjar i aperitius, alguna vegada després de menjar, en anar a dormir, abans de l'exercici, si se sospita d'hipoglucèmia, després de corregir la hipoglucèmia i també abans de tasques de potencial risc com pot ser la conducció.

Proveïdors	Diversos	Únic (Abbott)
Calibratge	Diària	Feta a nivell del fabricant
Necessitat de llanceta	Sí (per calibrar)	No *
Inserció de sensor sota la pell	Sí	Sí
Mesura glucosa intersticial	Sí	Sí
Duració màxima sensor	7 dies	14 dies
Connexió permanent al lector extern	Sí	No
Alarmes d'hipoglucèmia	Sí	No
Mostra de valor actual (del moment)	Sí	Sí
Mostra de tendència	Sí	Sí
Ajust d'insulina segons els resultats de la mesura	No	Sí
Substitueix completament glucèmia capil·lar	No	Sí *
Connexió amb bomba d'insulina	Sí (majoria sistemes)	No
Tipologia de pacients	DM tipus 1	DM tipus 1 i 2
Entusiasme dels pacients	Moderat	Alt
Impacte en mitjans comunicació	Baix	Alt
Millora en qualitat de vida	Moderada/alta	Alta
Coneixement dels professionals	Baix	Baix
Coneixement dels diabetòlegs	Present	Augmentant
Suport dels diabetòlegs	Sí	Augmentant
Necessitat sessions d'entrenament	Sí	Sí
Evidència científica	Present	Incompleta/escassa

\*Fora de situacions específiques referides en el manual d'instruccions com són quan hi ha canvis ràpids en els nivells de glucosa, ja que els valors de la glucosa intersticial poden no reflectir els nivells de glucosa en sang, o quan el sistema mostra hipoglucèmia o tendència a la hipoglucèmia.

Tots aquests dispositius de MCG de la glucosa intersticial, tot i ser força menys agressius que SMBG de la glucosa capil·lar, continuen sent sistemes invasius, ja que requereixen la inserció dels sensors sota la pell de l'abdomen, convertint les mesures de la glucosa intersticial en l'equivalent de glucosa en sang. Actualment també hi ha en el mercat (disposa de marca CE) el sistema GlucoTrack<sup>1</sup>, que, sense ser un dispositiu de MCG, permet mesures puntuals no invasives i registrar-les. Utilitza simultàniament tres tecnologies (ultrasònica, electromagnètica i termal) per registrar la glucosa capil·lar mitjançant un clip col·locat al lòbul de l'orella (<http://glucotrack.com.es>). S'haurien de tenir presents les innovacions que poden sorgir en un futur pròxim, com pot ser el mesurador de la glucosa en les llàgrimes a través d'un sensor corneal, actualment en desenvolupament.

## Efectivitat dels dispositius de MCG

L'evidència sobre l'eficàcia comparada entre MCG i SMBG amb repetides punxades és un xic confusa amb assaigs clínics, revisions sistemàtiques i metanàlisi, que mostren resultats dispars. Menys coneixement hi ha sobre els resultats a llarg termini amb aquests dispositius, ja que els sistemes de MCG sorgeixen a principis d'aquest segle. Malgrat les expectatives,

<sup>1</sup> El GlucoTrack<sup>®</sup> no és pròpiament un dispositiu de MCG, sinó de mesura puntual, però que es pot repetir moltes vegades sense gastar més consumibles. El clip a l'orella (personal ear clip, PEC) té una durada de 6 mesos i s'ha de calibrar a cada persona (un sol calibratge quan es canvia el PEC), però el lector pot ser utilitzat fins per tres persones. Admet fins a 1.000 lectures en memòria i els resultats, que triguen uns 60 segons, poden ser audibles. Dóna també una estimació de l'HbA1c. Requereix unes condicions ambientals determinades, estables, per fer les mesures, i un interval de 10 minuts entre cadascuna.

la utilització dels dispositius de MCG (amb/sense infusió contínua subcutània d'insulina o CSSI, per les sigles del nom en anglès, conegudes també com a bombes d'insulina), la seva acceptabilitat i impacte en el món real han estat fins ara modestos, ja que hi ha pocs malalts amb DM tipus 1 que els utilitzin i encara menys els malalts amb DM tipus 2. Són múltiples els elements que intenten explicar aquesta escassa difusió, com ara la manca d'experiència i formació de professionals i pacients i factors més propis de la tecnologia (durada limitada del sensor, necessitat repetida de calibratge, obsolescència dels equips avaluats), però, entre els factors més rellevants, hi ha el seu cost i l'absència de cobertura per part de les asseguradores (públiques o privades) sanitàries, les quals, no només consideren la despesa, sinó també l'evidència –no unànime– existent.<sup>17,18</sup>

Un estudi del 2015 analitzava les nou revisions sistemàtiques i/o metanàlisis que recollien els diferents estudis sobre l'eficàcia dels dispositius de rt-MCG. Set de les revisions donaven suport a la seva utilització pels efectes beneficiosos en el control de glucèmia, especialment en adults, mentre que les altres dues no hi donaven un suport tan explícit.<sup>18</sup> Així, per exemple, seleccionant pel nom de la institució independent que ho duu a terme, la Col·laboració Cochrane, en la seva revisió del 2012 sobre els sistemes de rt-MCG en la DM tipus 1, incloïa 22 assaigs clínics. Els autors conclouien que hi havia una evidència limitada sobre l'efectivitat dels sistemes rt-MCG en nens, adults i pacients amb DM mal controlada. Les més grans millores en el control de la glucèmia s'observaven en els pacients mal controlats que utilitzaven per primer cop la teràpia amb MCG i bombes d'insulina. La utilització de sistemes de MCG no augmentava el risc d'hipoglucèmia o de cetoacidosi. Com més alt era el compliment/adherència de dur el dispositiu de MCG, major era la millora en el nivell d'HbA<sub>1c</sub>. En cinc dels estudis s'examinava la qualitat de vida relacionada amb la salut, i no s'observaven diferències estadísticament significatives entre els que utilitzaven sistemes de MCG o SMBG.<sup>19</sup>

Un dels autors d'aquesta revisió Cochrane comentava que la major part d'estudis s'havien realitzat en estreta cooperació amb la indústria fabricant d'aquests dispositius i, tot i que el nombre de pacients inclosos i la durada de l'estudi podien ser suficients per a propòsits de regulació i comercialització, no ho eren prou per a una avaluació crítica i rigorosa, que és justament el que demanen les asseguradores. També molts dels estudis més antics de MCG exclouïen els pacients que més probablement se'n beneficiarien, aquells amb repetides hipoglucèmies greus i elevació persistent de l'HbA<sub>1c</sub> amb tractament convencional. Calia, doncs, estudis de més llarga durada i amb una millor selecció dels pacients inclosos.<sup>8</sup>

Un dels millors estudis, finançat per una organització independent, avaluava tres sistemes diferents de MCG *versus* SMBG en el control de la glucèmia en pacients amb DM tipus 1 de diferents grups d'edat. L'assaig només mostrava resultats favorables en l'HbA<sub>1c</sub> en pacients adults (> 25 anys), ja que eren els que més utilitzaven el dispositiu. No hi havia diferències pel que feia a les hipoglucèmies greus, però no hi havia prou poder estadístic per trobar-hi diferències.<sup>20</sup>

L'actual AQUAS va dur a terme el 2010 una revisió de l'eficàcia i seguretat dels sistemes de RT-MCG, en concret del model Medtronic-Minimed.<sup>21</sup> La revisió recollia 11 assaigs (6 en adults) i 3 metanàlisis (dues pediàtriques). Constatava que la grandària mostral dels estudis era petita ( $\leq 50$  pacients en el 82 % d'estudis), i només quatre estudis efectuaven una estimació de la grandària de mostra. El temps de seguiment, tenint en compte que es tracta

d'una malaltia crònica, era excessivament curt, ja que només tres assaigs arribaven als 6 mesos. Els 11 estudis eren en DM tipus 1 amb mal control metabòlic. En les conclusions, els investigadors consideraven que els dispositius són segurs i els efectes adversos, lleus. Els candidats potencials haurien de ser els pacients adults amb DM tipus 1 i control de glucèmia insuficient ( $HbA_{1c} \geq 8,1 \%$ ) amb tractament intensiu amb insulina (CSII o múltiples dosis d'insulina), amb un revisió als 3 mesos dels objectius assolits. L'adherència era un element clau en la seva efectivitat.

La Societat Americana d'Endocrinologia, en el seu posicionament del 2011, es manifestava en contra de la utilització de rt-MCG en les unitats de cures intensives i quiròfans fins que més estudis ho discernixin, però sí que es mostrava a favor d'utilitzar aquest dispositiu en els casos següents:<sup>22</sup>

- Nens i adolescents amb DM tipus 1 que han assolit una  $HbA_{1c} < 7 \%$ , ja que així s'afavorirà el manteniment d'aquest nivell, limitant el risc d'hipoglucèmia.
- Nens i adolescents amb DM tipus 1 i nivells d' $HbA_{1c} \geq 7,0 \%$  que són capaços d'utilitzar aquests dispositius diàriament.
- No es poden realitzar recomanacions a favor o en contra sobre rt-MCG en nens amb DM tipus 1 i < de 8 anys d'edat.
- Se suggereix proveir els pacients de guies terapèutiques per tal que valorin la seguretat i efectivitat dels avantatges dels dispositius rt-MCG pel que fa a la informació que subministren.
- Se suggereix la utilització intermitent dels sistemes de MCG per a anàlisi retrospectives en pacients pediàtrics diabètics en els quals preocupi la possibilitat d'hipoglucèmies nocturnes, fenomen de l'alba i hiperglucèmia postprandial; també en casos d'inconsciència a les hipoglucèmies i en pacients amb importants canvis en el seu règim de maneig de la seva DM, com pot ser en instaurar un nou tractament amb insulina o en passar de múltiples injeccions d'insulina a bomba d'infusió.

L'American Diabetes Association (ADA), en els seus estàndards assistencials del 2015, afirmava que MCG podia ser una eina suplementària a SMBG en pacients no conscients dels episodis d'hipoglucèmia i/o episodis freqüents. En conjunció amb els règims intensius d'insulina, podia ser d'utilitat per reduir l' $HbA_{1c}$  en pacients seleccionats ( $\geq 25$  anys) amb DM tipus 1, tot i que també pot ser d'ajut en nens i adolescents, malgrat que l'evidència no sigui tan consistent. L'efectivitat es correlaciona estretament amb l'adherència d'ús.<sup>23</sup>

La revisió (2015) dels sistemes de MCG (rt-MCG *versus* SMBG o rt-MCG amb LGS-CSII *versus* SMBG) de l'Institut IQWiG<sup>m</sup> considerava que l'evidència científica donava suport per a la seva utilització en pacients amb DM tipus 1 majors de 18 anys, en els quals, per a un període de 6 a 12 mesos, hi havia resultats favorables (pel que feia a hipoglucèmies i  $HbA_{1c}$ ).<sup>24</sup>

---

<sup>m</sup> L'Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen és l'organisme alemany que realitza l'avaluació de tecnologies mèdiques per al Consell Federal d'Asseguradores.

El NICE,<sup>n</sup> en la seva actualització del 2015 de la guia de la DM tipus 1 en adults, estableix el següent respecte als dispositius de MCG:<sup>25</sup>

Considerar MCG en temps real (rt-MCG) en aquells adults amb DM tipus 1 i disposats a la seva utilització  $\geq 70$  % del seu temps, amb els calibratges que calgui i que, malgrat l'optimització de la teràpia amb insulina i el monitoratge convencional de la glucosa en sang, presenten:

- Més d'un episodi/any d'hipoglucèmia greu sense una causa òbvia precipitable i evitable.
- Pèrdua completa de consciència d'aquests episodis d'hipoglucèmia.
- Episodis freqüents ( $> 2$  per setmana) d'hipoglucèmia asimptomàtica que provoca problemes en les activitats de la vida diària.
- Temor extrem a les hipoglucèmies.
- Hiperglucèmia ( $Hb1_{Ac} \geq 75$  mmol/mol -9 %, que persisteix malgrat  $\geq 10$  determinacions/dia).

Continuar amb rt-MCG si es pot mantenir el nivell d' $HbA_{1c}$  per sota de 53 mmol/mol (7 %) i/o hi ha hagut una baixada en l' $HbA_{1c} \geq 27$  mmol/mol (2,5 %).

Per a adults amb DM tipus 1 i amb rt-MCG, cal aplicar els principis d'una teràpia flexible d'insulina amb un règim de múltiples injeccions d'insulina o amb CSII.

Els dispositius de rt-MCG han de ser proveïts per centres experts en la seva utilització i com a part d'estratègies per optimitzar els nivells d' $HbA_{1c}$  dels pacients i reduir la freqüència dels episodis d'hipoglucèmia.

En la també recentment actualitzada guia per al maneig de la DM tipus 1 o tipus 2 en infants i joves, el NICE recomana el següent:<sup>26</sup>

Oferir rt-MCG amb alarmes a nens i joves amb DM tipus 1 que tenen el següent:

- Episodis freqüents d'hipoglucèmia greu o consciència alterada d'aquests episodis que s'associen amb conseqüències adverses (per exemple, convulsions o ansietat) o que no reconeix els símptomes d'hipoglucèmia o de comunicar sobre els mateixos (per exemple, casos de discapacitat neurològica o cognitiva).

Considerar rt-MCG en casos de:

<sup>n</sup> El National Institute for Health and Care Excellence és l'organisme que avalua les intervencions sanitàries per al NHS d'Anglaterra i Gal·les.



- Nounats, infants, preescolars.
- Nens i joves amb alts nivells d'activitat física (per exemple, activitats esportives a nivell regional, nacional o internacional).
- Nens i joves amb comorbiditats (per exemple, anorèxia nerviosa) o que estan rebent tractament (per exemple, corticoides) que poden dificultar el control de la glucosa.

Cal considerar rt-MCG o retrospectiva/professional per tal d'ajudar a millorar el control de la glucosa en nens i joves que continuen amb hiperglucèmia malgrat l'ajust de la insulina i el suport addicional.

Com a posicionaments recents i més propers al context propi, tenim la revisió de l'efectivitat, seguretat i cost-efectivitat dels rt-MCG en la DM tipus 1 i tipus 2 en comparació amb SMBG, realitzat pel Servei d'Avaluació del Servei Canari de Salut dins el marc de col·laboració de les agències d'avaluació de tecnologies mèdiques i prestacions sanitàries (2015).<sup>27</sup> Les conclusions dels autors no són gens favorables. En la DM tipus 1, en comparació amb el monitoratge tradicional (SMBG), tot i que la reducció d'HbA<sub>1c</sub> resulta estadísticament significativa, no arriba al valor considerat clínicament rellevant ( $\downarrow 0,5$  %). No es constata cap reducció dels episodis d'hipoglucèmia greus ni canvis en la qualitat de vida. En la DM tipus 2, la reducció d'HbA<sub>1c</sub> s'aproxima al nivell de significació clínica, però tampoc es modifiquen els episodis d'hipoglucèmia greu ni la qualitat de vida. El grau d'utilització, una altra vegada, associava uns millors resultats. L'avaluació econòmica, tenint en compte els costos dels dispositius, els resultats obtinguts i la perspectiva del Sistema Nacional de Salut, mostrava que rt-MCG no és en cap cas una alternativa cost-efectiva.

Finalment, el posicionament com a consens de la Sociedad Española de Diabetes, SED, i la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, SEEP (2016),<sup>28</sup> després d'examinar els dispositius existents (MCG professional, rt-MCG, rt-MCG amb CSII/bomba d'insulina – sistemes SAP o *sensor augmented pumping*–), la literatura científica (estudis clínics i de cost-efectivitat) i les recomanacions d'altres societats científiques, constaten que l'evidència sobre els beneficis de rt-MCG és encara escassa. L'annex 2 recull les indicacions establertes per consens de la SED-SEEP. Les indicacions més sovint acceptades d'altres societats científiques serien les següents:

- Hipoglucèmies recurrents o inadvertides en malalts amb DM tipus 1 de totes les edats.
- Deficient control glucèmic malgrat un tractament intensiu optimitzat i seguit correctament en pacients amb DM tipus 1.

Altres indicacions proposades:

- Dones amb DM tipus 1 embarassades.
- Malalts amb DM tipus 2 de llarga duració o amb malaltia renal crònica greu.
- Necessitat de més de 10 autoanàlisis de glucèmia capil·lar al dia per aconseguir el control desitjat.
- Avaluació intermitent de les dades retrospectives per modificar el tractament, tant de DM tipus 1 o tipus 2 o de detectar hipoglucèmies nocturnes, fenomen de l'alba o variacions glucèmiques postprandials.

Totes les societats coincideixen en els requeriments següents:

- Adherència adequada als dispositius ( $\geq 70\%$ ). En nens i adolescents, l'adherència sol ser menor.
- Nivell adequat d'educació diabetològica (capacitat d'entendre els resultats i actuar).
- Equip assistencial amb experiència i disponibilitat per realitzar aquesta educació.

On sembla, doncs, que puguin tenir més utilitat aquests dispositius de MCG és en aquells malalts amb insulina i sota tractament intensiu pel control de la glucèmia, especialment malalts amb DM tipus 1, que requereixen múltiples determinacions de control o que presenten episodis repetits d'hipoglucèmia o no siguin conscients dels mateixos.<sup>8</sup> També es pot considerar en malalts seleccionats amb DM tipus 2 i múltiples injeccions d'insulina i/o amb tractaments predisposants a episodis d'hipoglucèmia. Ineludiblement, l'efectivitat està estretament associada a la consistència en la seva utilització i, per tant, els pacients han d'estar disposats a la seva utilització en  $> 70\%$  del seu temps. Només s'hauria de continuar amb MCG si l'HbA<sub>1c</sub> pot ser mantinguda  $< 7\%$  i/o hi ha reduccions en el seu nivell  $> 2,5\%$ ,<sup>8</sup> sense ser aquest el criteri únic, sinó valorat en conjunt amb els episodis i gravetat de les hipoglucèmies.

---

# ELS EFECTES DEL MONITORATGE DE LA GLUCOSA AMB EL FLASHSTYLE LIBRE®

Com s'ha comentat, aquest dispositiu de MCG de la glucosa intersticial va rebre l'autorització de comercialització a Europa (marca CE) el 2014,<sup>16</sup> un cop demostrada la seva seguretat, usabilitat i precisió en comparació amb els valors obtinguts mitjançant un mètode de laboratori i segons els paràmetres internacionalment establerts de concordança i marge d'error. Així es va demostrar en un estudi a curt termini realitzat als Estats Units en una població de 72 malalts amb DM tipus 1 i tipus 2.<sup>9</sup> La precisió del sistema no es veia afectada per les característiques dels individus, la qual cosa el feia apropiat per un rang major de pacients.<sup>29</sup> És coneguda la menor exigència a nivell europeu en l'aprovació per a la comercialització dels productes sanitaris.

## Estudis clínics del Flash FreeStyle Libre®

No hi ha estudis com cal que facin una comparació directe dels sistemes actualment existents al mercat de MCG amb el dispositiu Flash FreeStyle Libre®. Només se n'ha localitzat un, amb 8 pacients ambulatoris amb DM tipus 1 (HbA<sub>1c</sub> entre 5,9 i 9,6 %), en què es comparava el sistema Flash FreeStyle Libre® amb el MCG Dexcon G4 Platinum durant 14 dies. L'estudi mostrava que, en 10.0120 determinacions aparellades, hi havia una bona correlació en les mesures ( $r^2 = 0,76$ , diferència mitjana absoluta relativa, MARS =  $18,1 \pm 14,8$  %), amb àmplies variacions entre pacients. El MARS era més alt durant les hiperglucèmies i les hipoglucèmies. El temps en hiperglucèmia, hipoglucèmia i normoglucèmia era similar entre els dos sensors.<sup>30</sup>

Malgrat el ressò de l'aparició d'aquest dispositiu a les xarxes socials (webs d'associacions, blocs, xats de pacients), les dades d'eficàcia no han començat a aparèixer fins molt recentment i de forma fragmentada o incompleta (pòsters o presentacions orals en congressos, notes de premsa de l'empresa). Són dos els estudis principals realitzats a Europa i necessaris per tal de completar la sol·licitud d'autorització de comercialització a la FDA dels Estats Units: IMPACT, en pacients amb DM tipus 1 ben controlats, i REPLACE, en pacients amb DM tipus 2 amb HbA<sub>1c</sub> al voltant del 8,8 %.

La informació de major interès que s'ha pogut recollir dels dos estudis principals es resumeix en els quadres següents:

---

<sup>9</sup> Es van incloure 72 malalts, d'edat mitjana 46,1 anys (rang de 18 a 71), amb una mitjana de 23 anys d'ençà del diagnòstic (rang de 2,4 a 50,6), i amb una mitjana de SMBG per dia de 7,4 (mitjana 7,7; rang de 4 a 9,6) i, en 33 subjectes, una mitjana d'injeccions de 4,6 dia (mitjana 4; rang de 3 a 8).<sup>29</sup>

**Estudi IMPACT<sup>31,32</sup>**

<b>Població</b>	DM tipus 1 ben controlada (HbA1c ≤ 58 mmol/mol – 7,5 %)
<b>Núm. pacients</b>	241 > 18 anys (edat 43,7 ± 13,9 anys; duració de la DM 22 ± 12 anys)
<b>Països</b>	23 localitats d'Àustria, Holanda, Espanya, Suècia i Alemanya
<b>Duració</b>	6 mesos
<b>Grups comparació</b>	FreeStyle Libre (nre. 120) versus SMBG amb FreeStyle Lite (nre. 121)
<b>Aleatorització</b>	1 (experimental) : 1 (control)
<b>Variables resultat</b>	Principal: temps en hipoglucèmia (< 70 mg/dl o < 3.9 mmol/L) Secundari: temps en hipoglucèmia (< 40 mg/dl i inferiors) hipoglucèmies nocturnes nombre episodis hipoglucèmia nombre episodis hipoglucèmia simptomàtica temps en hiperglucèmia (> 240 mg/dl) temps dins del rang (70-180 mg/dl (3.9-10.0 mmol/L) canvi dosi total d'insulina mesures variabilitat glucosa mitjana d'HbA1c nombre de determinacions glucosa (capil·lar i intersticial) Efectes secundaris Satisfacció amb el tractament (DTSQ i DQol, DDS) i percepció d'hipoglucèmia
<b>Resultats</b>	Reducció en el temps en hipoglucèmia (< 70 mg/dl) del 38 % (diferència mitjana -1,24 ± 0,239 hores/ dia; p < 0,0001). Reducció en el temps en hipoglucèmia < 40 mg/dl de -0.46 ± 0.122 h/dia que representa una reducció del 65,3 % (p < 0,0003). Reducció en hipoglucèmia nocturna del 39,8 % (p < 0,0001). Reducció del temps en hiperglucèmia (> 240 mg/dl) amb diferència mitjana de -0,37 ± 0,163 hores i per dia; p < 0,0247). Augment del temps dins del rang (70-180 mg/dl) amb una diferència mitjana de 1,0 ± 0,30 hores per dia (p > 0,0006). No diferències en l'HbA1c. Mitjana de determinacions de 15,1 (DE 6.9) per dia amb FreeStyle, mentre que amb SMBG baixa d'una mitjana de 5,5/dia (DE 2.0) a 0,1/dia (DE 0.7). 10 efectes adversos greus (5 per grup) en 9 participants. 7 individus es retiren de l'estudi per efectes adversos o símptomes en el lloc d'inserció del sensor. La satisfacció amb el tractament i la qualitat de vida va millorar, però no així pel que fa l'estrès per la diabetis o el temor a la hipoglucèmia.

Hi havia petites discrepàncies en les dades dels resultats presentats en el congrés de l'ADA<sup>31</sup> i les que ofereix la nota de premsa de l'empresa fabricant Abbott,<sup>33</sup> resoltes amb la publicació completa de l'estudi en línia aquest mateix setembre del 2016.<sup>32</sup> L'estudi mostra una reducció significativa dels episodis i temps en hipoglucèmia, tant de dia com de nit. Aquestes millores no són a costa d'un increment de la concentració de glucosa, ja que no hi ha canvis en l'HbA<sub>1c</sub>. Cal dir també que es tracta de malalts amb DM tipus 1 i ben controlats, amb la qual cosa no ha de sorprendre la petita reducció del temps en hiperglucèmia o l'augment de temps en el rang de 70-180 mg/dl, tot i que aquests canvis puguin ser estadísticament significatius. Això tradueix un alt grau de motivació dels participants. S'ha de fer esment també que l'estudi exclou aquells pacients que no són conscients dels episodis d'hipoglucèmia i que més d'un terç dels participants eren portadors de sistemes de CSII, xifra molt superior a l'habitual en l'àmbit europeu. No hi ha cap mena de dubte sobre la satisfacció dels pacients, ja que aquest nou sistema de MCG de la glucosa intersticial estalvia completament la punxada als dits, resulta molt menys agressiu i suposa un major confort (i conveniència) per als malalts. L'efectivitat de la MCG, remarquen els investigadors, depèn molt del grau d'utilització del sensor.

Pel que fa als efectes adversos, n'hi hagueren 10 de greus distribuïts de manera igual entre els dos grups i sense relació amb el dispositiu. Hi hagué 7 episodis d'hipoglucèmia greu en 6

participants que van necessitar hospitalització o intervenció d'un tercer: 2 en el grup intervenció ( $n = 2$ ) i 4 en el grup control ( $n = 3$ ), però en aquest darrer grup hi hagué 3 episodis d'hipoglucèmia addicional. Cap dels episodis d'hipoglucèmia es va considerar relacionat amb el dispositiu. En el grup intervenció hi hagué 13 efectes adversos en 10 participants (8%) relacionats amb el dispositiu, i en 6 pacients (5%) es va haver d'interrompre per efectes adversos. També es recolliren signes i símptomes en relació amb la inserció del sensor i el seu ús. No deixa de cridar l'atenció l'escassa durada de l'estudi (6 mesos), i més tenint en compte que es tracta d'una malaltia crònica i l'efecte d'entusiasme que comporten moltes innovacions tecnològiques en els inicis de la seva aplicació. No sembla però que, per la durada de l'estudi i malgrat els resultats favorables pel que fa al nombre de determinacions/mesures efectuades, es pugui parlar d'un major grau d'adherència. En aquest mateix sentit, els investigadors recullen com a limitació el desconeixement sobre el compliment a més llarg termini.

Estudi REPLACE <sup>34,35</sup>	
<b>Població</b>	DM tipus 2 en tractament intensiu en insulina i HbA <sub>1c</sub> mitjana 8,8 %
<b>Núm. pacients</b>	224
<b>Països</b>	26 localitats
<b>Duració</b>	6 mesos
<b>Grups comparació</b>	FreeStyle Libre (núm. 149) versus SMBG amb FreeStyle Lite (núm. 75)
<b>Aleatorització</b>	2 (experimental): 1 (control) (forma d'aleatorització desconeguda)
<b>Variabls resultats</b>	Principal: HbA <sub>1c</sub> al 194 dia Secundari: temps en hipoglucèmia (< 3,9 mmol/L) temps en hipoglucèmia (< 3,9 mmol/L) nocturna (11 pm-6 am) freqüència de determinacions de glucosa qualitat de vida Efectes secundaris (?)
<b>Resultats</b>	No hi ha diferències en la reducció de l'HbA <sub>1c</sub> (-3,3 ± 0,75 mmol/mol en el grup intervenció i -3,4 ± 1,04 mmol/mol en el grup control); $p = 0,8259$ . Sí hi ha diferències en la reducció de l'HbA <sub>1c</sub> en < 65 anys (-5,7 ± 0,96 mmol/mol en el grup intervenció i -2,2 ± 1,3 mmol/mol en el grup control), $p = 0,03$ . Reducció en el temps en hipoglucèmia (-0,47 ± 0,134 hores per dia; $p < 0,001$ ). Reducció en el temps en hipoglucèmia nocturna (-1,01 ± 0,26 hores/nit; $p < 0,001$ ). La freqüència de determinacions mitjançant SMBG baixa de 3,8 ± 1,4 test/dia en els dies 1-5 a 0,3 ± 0,7 test/dia des de l'aleatorització. En el grup intervenció se situa en 8,3 ± 4,3 test/dia. El DTSQ (Diabetes-Treatment-Satisfaction Questionnaire) mostra una diferència (13,3 ± 0,5 grup intervenció i 9,0 ± 0,72 en el grup control) estadísticament significativa ( $p < 0,0001$ ). El DQoL (Diabetes Quality of Life) mostra també una major satisfacció pel tractament en el grup intervenció (-0,2 ± 0,04 i 0,0 ± 0,06 en el grup control). Mentre es portava el dispositiu FreeStyle Libre (sis mesos en el grup intervenció, quatre setmanes en el grup control amb emmascarament –dades de glucosa?–) hi hagué 158 aparicions de símptomes cutanis (dolor lleu, equimosi, picor, eritema).

L'assaig REPLACE, segons es refereix, havia especificat *a priori* l'anàlisi de subgrups per edat. Els investigadors poden concloure que el FreeStyle Libre en malalts amb DM tipus 2, amb tractament intensiu amb insulina, redueix el temps en hipoglucèmia, tant de dia com de nit, i millora significativament l'HbA<sub>1c</sub> en els menors de 65 anys (un gran subgrup). Cal esperar la publicació completa de l'estudi. L'aleatorització 1 (control): 2 (intervenció), tot i

que no és infreqüent, no deixa de qüestionar el grau d'equivalència (*equipose*, indiferència cap a la intervenció experimental o control<sup>p</sup>) amb què es planteja l'estudi.

## Cost-efectivitat i utilitat del Flash FreeStyle Libre®

Com succeeix amb els estudis clínics, dels estudis econòmics d'aquest innovador dispositiu de MCG només es coneixen dades fragmentàries de comunicacions a congressos. S'ha pogut localitzar una anàlisi cost-efectivitat (ACE) i una d'estimació d'utilitats<sup>q</sup> per diferents processos, ambdós al Regne Unit, el país on primerament es va comercialitzar aquest dispositiu. Els dos estudis també compten amb la participació de tècnics de l'empresa que els fabrica.

L'ACE<sup>36</sup> comparava, en malalts amb tractament d'insulina, aquest sistema de MCG amb el de SMBG. La mesura d'efectivitat eren els anys de vida ajustats a la qualitat (AVAQ), sent pròpiament una anàlisi cost-utilitat (ACU). S'assumia una reducció de l'HbA<sub>1c</sub> del 0,3 al 0,5 %; una diferència pel que fa a utilitats, pel fet de no haver de punxar-se, de -0,03 (justament la que s'obté en l'estudi que es comenta seguidament); reducció d'episodis d'hipoglucèmia entre el 0 i el 50 %. L'estudi utilitzava un model econòmic conegut (Core Diabetes Model, de l'empresa IMS), i aplicava un horitzó temporal de 40 anys. Només es tenien en compte els costos directes, per la qual cosa, tot i no fer-se esment, la perspectiva d'anàlisi havia de ser del sistema de salut (NHS). Els resultats mostraven que amb una raó de cost-efectivitat incremental (RCEI de MCG *versus* SMBG) entre 10.034 i 29.069 lliures (£) per AVAQ, amb una reducció del 0,5 % en l'HbA<sub>1c</sub>, un benefici en utilitat del 0,01 i no diferències en els episodis d'hipoglucèmia, la RCEI se situava en 17.808 £ per AVAQ. Atenent al llindar de la RCEI convencionalment acceptat al Regne Unit pel NICE (30.000 £ per AVAQ), la despesa en aquest dispositiu al llarg de la vida resultava socialment acceptable.

No cal parlar de les dificultats en la valoració d'aquest estudi de CEA, donada la limitada informació disponible. Un horitzó temporal tan llarg ja resulta cridaner, com també el desconeixement de la taxa de descompte aplicada. En tot cas, es pot qüestionar fins a quin punt encara és d'aplicació aquest llindar de la RCEI quant a la disposició a pagar (*willingness to pay*), suggerit ja fa uns quants anys i sovint aplicat pel NICE. El llindar responia a una situació prèvia a la crisi financera/econòmica, que encara persisteix actualment. Un estudi britànic més recent tot i que controvertit, amb una metodologia diferent i més elaborada, suggeria un llindar força més baix en la disponibilitat pública a pagar (13.000 £).<sup>37</sup>

L'estudi d'utilitats entre diferent tipologia de processos<sup>38</sup> planteja que, a més de les utilitats relacionades amb l'estat de salut, pot resultar rellevant no només la seva determinació segons els resultats dels tractaments, sinó també quant al procés d'atenció. En aquest cas, es fa referència, en pacients amb DM tipus 1 i tipus 2, a la forma de monitoratge de la glucosa per tal de mantenir els nivells de glucosa tan aproximats com sigui possible als rangs recomanats. Els investigadors obtenien les utilitats a través de la tècnica *time trade-*

<sup>p</sup> Com a principi que permet realitzar un estudi experimental, controlat i aleatori, ja que els investigadors i la comunitat científica desconeixen quina de les alternatives que es comparen és superior (o inferior).

<sup>q</sup> Per utilitat, en terminologia econòmica, s'ha d'entendre el grau de preferència d'un individu per un estat relacionat amb la salut. Les utilitats són valors cardinals en una escala d'interval que va de 0 (mort) a 1 (salut perfecte). Per a la seva mesura, hi ha mètodes directes (standard gamble, time trade-off i escala visual analògica) o mètodes indirectes amb instruments genèrics (EQ-5D, SF-6D, HUI) o específics de malaltia.

off,<sup>f</sup> en què es comparaven dues vinyetes: determinació tres vegades al dia de la glucosa mitjançant SMBG (glucosa capil·lar) o mitjançant el sistema Flash FreeStyle Libre® (MCG de la glucosa intersticial), sent la resta igual (injeccions d'insulina) en les dues vinyetes. Els participants, en nombre de 209 i dels quals 19 (9 %) eren diabètics coneguts, eren instruïts (divers material) en la manera de funcionar d'aquests aparells de mesura de la glucosa. Les entrevistes es van dur a terme entre la població general, major de 18 anys, de Londres i Edimburg; es contactava amb ells a través d'un anunci. S'aplicava un horitzó temporal de 10 anys, havent de seleccionar els participants entre passar 10 anys en l'estat de salut descrit o menys temps (reduccions en períodes de 6 mesos).

El sistema de monitoratge de la glucosa amb el Flash FreeStyle tenia una utilitat de 0,882, mentre que la del sistema convencional (SMBG) era de 0,851 (diferència mitjana de 0,03;  $p < 0,0001$ ). Dels 209 participants, 78 (37 %) tenien una major utilitat pel Flash FreeStyle, mentre que només dos (1 %) ho presentaven pel sistema convencional. La majoria dels que responien (nre. = 129, 62 %) tenien una mateixa utilitat pels dos estats de salut descrits en la vinyeta. El rang de les puntuacions era de 0,175 a 0,975 pel sistema Flash FreeStyle i de 0,125 a 0,975 pel sistema de monitoratge mitjançant SMBG. Quan es preguntava per la preferència en una escala d'1 (molt favorable al sistema de sensor) a 7 (molt favorable al sistema convencional de punxada), la gran majoria de participants (82,3 %) preferien el sistema menys agressiu.

Els autors conclouen que hi ha una diferència mesurable en les preferències quan es comparen aquests dos procediments de mesurar la glucosa, i que la diferència en utilitat (0,03) és semblant a l'obtinguda en altres estudis en què s'avalua el cost-utilitat dels processos d'atenció i no el tractament pròpiament, com poden ser estratègies de dosificació, conveniència de tractament o procediments de cribatge/test.<sup>39</sup> Els autors admeten també que desconeixen fins a quin punt les utilitats obtingudes difereixen de les que poguessin referir els pacients.<sup>38</sup> Hi ha un acord entre experts que, en l'obtenció d'utilitats per tal de determinar la disposició a pagar en sistemes sanitaris públics, aquestes s'han d'obtenir de la població general.<sup>39</sup> En el cas d'aquest estudi, el percentatge de pacients diabètics participants es corresponia amb la prevalença estimada de DM en la població.<sup>s</sup>

El fet que l'estudi es realitzés entre la població general i no en pacients amb DM pot explicar aquesta diferència tan petita d'utilitat, difícil d'interpretar pel que fa al seu significat, tot i que pugui ser una diferència estadísticament significativa. Una altra cosa, molt més clara, indiscutible, és la preferència majoritària dels participants cap al sistema menys agressiu (i menys invasiu) de monitoratge de la glucosa, donat el major confort i conveniència que suposa. Una altra crítica que es podria fer seria en els estats de salut descrits en les vinyetes, ja que tres determinacions al dia és una xifra que, tot i poder ser la més comuna –

---

<sup>f</sup> Els participants són instruïts per tal que considerin la quantitat relativa de temps (anys de vida) disposats a sacrificar per tal d'evitar un estat de salut/procés pitjor (vinyetes o escenaris). La longitud de temps que se selecciona per començar té la seva rellevància en els resultats.

<sup>s</sup> És un tema debatut. En la major part d'estudis d'utilitats, aquestes es deriven de les respostes dels pacients. Tant en el panel de Washington sobre avaluació econòmica en l'atenció sanitària com en les guies metodològiques del NICE, s'advoca per una preferència basada en els valors de la població general. Ningú nega que els pacients puguin apreciar millor la naturalesa dels processos i tractaments, i en les valoracions realitzades pels pacients aquestes donen valors superiors als de la població general. Tanmateix, en sistemes sanitaris públics amb finançament a través d'impostos sobre la ciutadania, qui pogués fer la valoració d'utilitat hauria de ser una representació d'aquesta ciutadania.

si més no en malalts amb DM tipus 2 amb insulina—, no deixa de ser un nombre baix i, en malalts ben conscienciats (i formats) en el maneig de la seva DM, especialment amb DM tipus 1, el nombre de determinacions només pot ser superior, i també augmenta el nombre de determinacions quan s'utilitza el sistema Flash FreeStyle Libre®, com mostraven els estudis clínics referits anteriorment.



---

# CONTEXT SOCIAL I ECONÒMIC

## Xarxes socials i societat civil

Cal remarcar fins a quin punt aquest dispositiu ha despertat l'interès en els mitjans i en les xarxes socials malgrat una molt limitada campanya de màrqueting i l'escassetat de dades clíniques sobre la seva utilització. Ha estat en blocs de pacients on més s'ha difós la satisfacció amb el seu ús.<sup>16</sup> Com s'ha referit anteriorment, ni el NICE d'Anglaterra i Gal·les ni l'IQWiG alemany, malgrat la recomanació de MCG en casos seleccionats, fan esment a marques específiques dels fabricants de dispositius de MCG (Medtronic, Dexcon, Abbott). Menys encara pel que fa al Flash FreeStyle Libre®, també d'Abbott, en què la literatura científica és molt més escassa (fragmentària i incompleta). Pel que fa al posicionament de les societats científiques, aquest és genèric pel que fa als dispositius de MCG.

Resulta sorprenent que, amb la limitada informació existent, l'Alianza General de Pacientes d'Espanya<sup>t</sup> es pronunciés decididament pel sistema Flash de monitoratge de glucosa i per la seva incorporació al SNS, tot i suggerir que això es podria fer pas a pas, ja que l'evidència encara s'estava generant.<sup>40</sup> El document va ser elaborat i coordinat per Fundamed.<sup>u</sup> Ni aquest document ni tampoc els blocs examinats semblen qüestionar el preu de venda al públic del producte, donant per fet que l'empresa ha de recuperar els costos de la recerca i obtenir prou marge per compensar els seus gestors, investigadors i accionistes i seguir fent recerca i innovació per tal de diferenciar-se dels seus competidors a l'hora d'oferir un producte millor i atractiu i guanyar quotes de mercat. Es pot arribar a creure que sense tot això no hi hauria innovació tecnològica de cap mena.

Paral·lelament, des de la web [Change.org](http://www.change.org),<sup>v</sup> a principis de novembre del 2014 s'inicia una recollida de peticions per tal que s'inclogui el mesurador de glucosa sense punxades (FreeStyle Libre®) per a diabètics dins la Seguretat Social.<sup>w</sup> La petició es vol adreçar al Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat i a les conselleries de Sanitat de les regions i nacionalitats espanyoles. A finals d'agost del 2016 havia recollit 187.272 signatures. Hi ha altres iniciatives en el mateix sentit, però amb menys signatures de suport.<sup>x</sup>

Es podria afegir, finalment, que a principis de setembre l'agència de notícies EFE es feia ressò d'una mare que demanava al Parlament de Catalunya que el Departament de Salut

---

<sup>t</sup> Iniciativa generalista (no específica d'una patologia o condició), transversal (en col·laboració amb altres institucions sanitàries) i independent de qualsevol ideologia política, que s'estableix per potenciar el diàleg amb les organitzacions de pacients i que neix com una necessitat social per a la participació dels pacients a la sanitat, seguint la tendència internacional. (<http://www.fundacionfundamed.org/index.aspx>)

<sup>u</sup> Fundamed és una organització formada i recolzada per importants empreses del sector sanitari espanyol, prestigiosos professionals, experts i científics. La seva constitució com a organització es produeix el 2001 en un entorn d'importants canvis que afectaven el sector farmacèutic mundial en general i l'espanyol en particular. En l'actualitat, Fundamed fomenta iniciatives al voltant de la recerca i innovació, les associacions de pacients i la seva participació, així com la sostenibilitat. (<http://www.fundacionfundamed.org/index.aspx>)

<sup>v</sup> Change.org és una plataforma a Internet de recollida de suport per a peticions de caràcter social i que actua en l'àmbit internacional i de diferents països.

<sup>w</sup> Confusió persistent en el sentit que a Espanya hi ha un Sistema Nacional de Salut, a semblança del National Health Service britànic, finançat majorment amb impostos. La Seguretat Social, finançada a partir de contribucions de treballadors i empresaris, cobreix altres prestacions no sanitàries.

<sup>x</sup> [https://www.change.org/search?q=Flash %20freestyle](https://www.change.org/search?q=Flash%20freestyle)

subvencionés els mesuradors continus de glucosa.<sup>y</sup> El fet que aquestes iniciatives contrastin amb l'escassetat de dades clíniques només fa que reafirmar la indubtable major conveniència i confort que aporta el nou dispositiu.

## Mercat, regulació i tecnologia

Els productes sanitaris, i un monitor de glucosa ho és, contràriament als medicaments, tenen una regulació menys exigent, si més no a Europa, si es compara amb la FDA americana. A Europa hi ha els Organismes Notificats, que expedeixen la marca CE i que permeten la seva comercialització a la Unió Europea. Els productes sanitaris, també en contrast amb els medicaments, estan exempts d'un control de preus en la major part de països. Són, per tant, productes amb preu lliure, en què intervenen més els factors d'oferta i demanda.

Pel que fa a les malalties que afecten els humans, la diabetis (tipus 1 o tipus 2) constitueix un mercat molt atractiu per a qualsevol empresa farmacèutica i de productes sanitaris, donades les dades d'incidència i prevalença existents i l'ombrívola perspectiva futura de notable increment, en especial pel que fa a la DM tipus 2, molt associada a l'obesitat. La mateixa prova està en el creixement en el nombre d'antidiabètics orals, noves famílies fins i tot, així com també d'insulines que han aparegut al mercat en els darrers anys.

Quant a productes sanitaris, el sistema més antic i comú de control de la glucèmia capil·lar mitjançant punxades al tou dels dits (llanceta per punxar, tira reactiva, glucòmetre...) està ple de proveïdors. Pel fet que no s'actua sobre els preus, el sistema sanitari públic acaba actuant sobre la selecció i distribució, de manera que, per exercir un major control de la despesa en tires reactives, aquestes se seleccionen per concurs i es distribueixen, com és el cas d'aquí, en els centres d'atenció primària. Però aquest increment de despesa de tires reactives per SMBG es dona a altres països que també han introduït mesures de restricció. Tampoc els diferents sistemes SMBG són iguals pel que fa a les capacitacions que incorporen i el compliment dels estàndards ISO-15197-2013<sup>z</sup> per a la mesura de la glucosa en sang. Una selecció acurada del material utilitzat, cap a l'alternativa més eficient, podria generar importants estalvis i, en tot cas, podria forçar importants descomptes en la seva adquisició. Al Regne Unit, sense reduir el grau d'utilització i millorant la selecció de tires, s'estimava un estalvi potencial de 23,3 milions de lliures, que podrien dedicar-se a proveir més bombes d'insulina (o de dispositius de MCG). Aquesta cerca de la màxima eficiència

---

<sup>y</sup> Es tracta d'una mare d'un nen diabètic que s'ha de punxar 7 vegades/dia i que demana que se subvencionin els MCG. La notícia és, però, d'una confusió extrema. Sense fer esment explícit, pel cost mensual del sensor referit (120 €), s'està parlant del sistema Flash FreeStyle Libre®, cosa que encara es veu més reforçada quan s'esmenta que el dispositiu (sensor) dura 14 dies. Aquest cost, s'afirma, suposaria un estalvi, ja que, amb les tires reactives amb què es controla actualment, el cost mensual és de 250 €. Aquest cost per SMBG sembla del tot impossible, ja que als preus actuals, amb el nombre de punxades/dia referides, difícilment superaria els 60 €. Altra cosa és el tema del confort i la conveniència. És erroni quan, en parlar del dispositiu que dura 14 dies, s'afegeix que inclou alarmes, ja que, mentre els sistemes fins ara més comuns de MCG tenen alarmes, el Flash FreeStyle Libre no n'inclou. El monitor continu, es diu, no elimina completament la necessitat de fer controls capil·lars, ja que el sensor/monitor s'ha de calibrar cada 12 hores, però això és per als altres sistemes de MCG. Aquest és, justament, un avantatge del sistema Flash FreeStyle Libre®, que no requereix calibratge, ja que surt calibrat de fàbrica. S'han presentat, segons es comenta, 150 peticions de persones afectades i familiars perquè el mesurador continu de glucosa s'incorpori al CatSalut.

<sup>z</sup> L'ISO-15197:2013 estableix que els monitors de glucosa en sang han de mostrar uns valors dins el  $\pm 0,83$  mmol/l dels resultats dels mesuraments del fabricant, amb unes concentracions de glucosa  $< 4,3$  mmol/l i amb un marge de  $\pm 15$  % per a concentracions de glucosa  $\geq 5,5$  mmol/l. S'exigeix, doncs, una major precisió en la hipoglucèmia.<sup>41</sup>

resulta cada cop més necessària, a causa de la limitació en els pressupostos públics sanitaris, la prevalença creixent de la malaltia i el cost elevat de les innovacions tecnològiques.<sup>41</sup>

Com es referia inicialment, el Flash FreeStyle Libre® ha aparegut al mercat amb un preu per sobre del que té SMBG, mitjançant punxades repetides al tou dels dits (sang capil·lar), però per sota dels sistemes més comuns de MCG. Com es comentava, la gran limitació en la difusió i utilització de MCG està en les mancances encara presents de la tecnologia, les discrepàncies existents sobre la seva efectivitat comparada i, especialment, el seu cost elevat. Aquest darrer element també ha fet restringir, si més no al nostre país, l'accés a les bombes d'insulina (CSII), amb o sense MCG, que se subministren exclusivament en l'àmbit hospitalari per a la seva cobertura pública i per un temps determinat. Caldrà veure la manera com la qüestió dels preus es configura en el futur pròxim en la mesura que el sistema de monitoratge sense punxada als dits es difongui, i com això afectarà el preu de SMBG i altres sistemes de MCG.

No hi ha dubte que, si les asseguradores sanitàries (públiques o privades) es convencen dels beneficis del monitoratge freqüent de la glucèmia per tal de mantenir un control òptim i reduir els riscos de complicacions (microvasculars i macrovasculars) de la DM, el sistema Flash FreeStyle Libre® pot acabar sent una alternativa atractiva entre els sistemes de MCG pel seu menor cost. Tanmateix, la major part d'estudis han estat de durada força limitada (6 mesos), i el grau d'utilització dels sistemes de MCG és precisament un dels determinants de la seva efectivitat. La major conveniència i confort del sistema Flash FreeStyle pot influir en l'adherència i el compliment, però no hi ha estudis a llarg termini que ho corroborin. Tampoc s'ha d'excloure alguna mena de copagament, per tal de conscienciar sobre el cost i garantir un millor compromís en el control de la glucèmia i en el compliment terapèutic.

Des del punt de vista del fabricant, la diana més important és la població, molt més nombrosa, de pacients amb DM tipus 2 amb insulina (o amb alguns antidiabètics orals específics), sense oblidar, òbviament, els pacients amb DM tipus 1. Tanmateix, els pacients amb DM tipus 1 són més susceptibles per a MCG i, a part d'un sistema de MCG, poden necessitar també una bomba d'insulina (CSII), havent-hi dispositius (no el Flash FreeStyle Libre) que ho combinen.

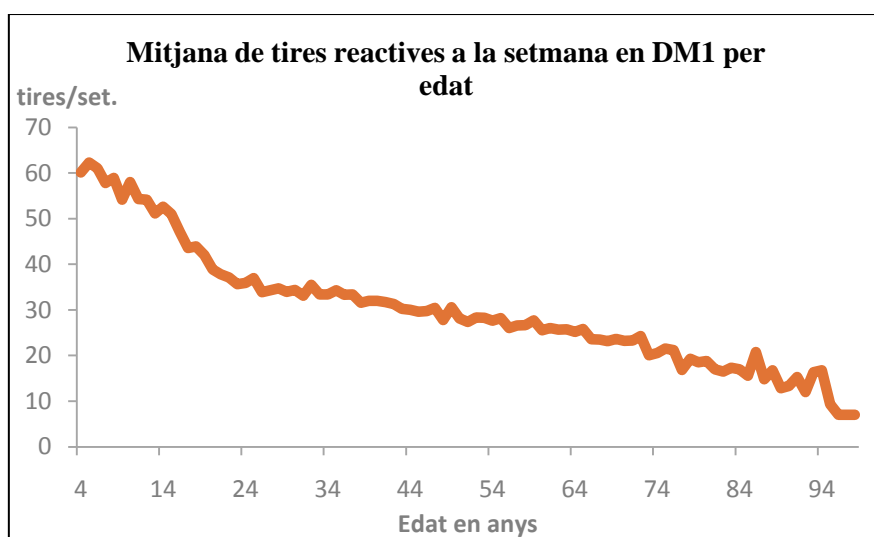
## Dades del context propi

En el context català hi ha uns 1.678 pacients amb DM tipus 1 amb bomba d'insulina (CSII), i la seva prescripció es realitza hospitalàriament. La mitjana d'edat en el moment de la prescripció del perfusor (bomba) d'insulina és de  $34,7 \pm 12,5$  anys, amb una mitjana d'anys des del diagnòstic de DM de 16,7. En la major part d'aquests pacients, en un 59,7 %, la indicació de prescripció ha estat la impossibilitat de control, seguit en un 19,1 % per una gestació o planificació de la mateixa, en un 14,7 % per hipoglucèmies greus i, finalment, en un 5 % responen a altres causes (horari variable, dificultat de control nocturn i complicacions cròniques d'evolució accelerada). Es desconeix, però, quants d'aquests pacients són portadors d'un sistema de MCG compatible amb la bomba (CSII-MCG), però, tot i que pocs, ha d'haver-n'hi alguns, i encara més quan alguns hospitals han incorporat aquesta combinació en els seus concursos públics per a l'adquisició de bombes. Es desconeix també

el grau d'utilització de sistemes de MCG de tipus professional i retrògrada, que poden ser suficients en diferents circumstàncies.

Mentre anteriorment el finançament de les bombes d'insulina anava a part, actualment i sense distinció, el seu finançament està inclòs dins la partida pressupostària de material que es pot implantar, amb la qual cosa els hospitals han de prioritzar entre la diversa tipologia de productes sanitaris inclosos (bombes, desfibril·ladors, vàlvules cardíaques, pròtesis articulars, etc.).

Pel que fa al grau d'utilització de tires reactives a l'Institut Català de la Salut i per part de pacients amb DM tipus 1, les dades per edat es presenten a l'annex 3. Es recull un total de 18.568 pacients, dels quals 5.961, en principi, es punxen  $\geq 6$  vegades/dia ( $\geq 42$  tires/setmana), i entre aquests últims, 944 es punxen  $\geq 9$  vegades/dia ( $\geq 63$  tires/setmana). Gràficament, la mitjana de tires reactives per setmana i per edat es mostra en la figura següent:



No hi ha dubte que, per una banda, SMBG suposa un major apoderament dels pacients en el control i maneig de la seva malaltia i, per una altra, els sistemes de MCG aporten més i millor informació sobre el control de la glucosa. Un dispositiu que dóna un major confort pot suposar un clar avantatge i millorar l'adherència, però l'educació diabetològica, sigui en pacients amb DM tipus 1 o tipus 2, suposa altres intervencions i canvis conductuals rellevants. L'automaneig no deixa de requerir un grau d'alfabetització sanitària (i numèrica) amb un mínim nivell d'estudis.

### Estimació del cost-utilitat en el nostre context

Es parteix de donar per bona la diferència d'utilitat obtinguda en l'estudi del Regne Unit amb la participació de població general (9 % diabètics), malgrat algunes de les limitacions esmentades anteriorment (l'estat de salut de la vinyeta representa només tres punxades, i les utilitats podrien ser molt diferents si és preguntés només a pacients amb DM o fossin més el nombre de punxades  $\rightarrow 6/\text{dia}$  o  $\geq 9/\text{dia}$ ), que possiblement donarien utilitats pel que

fa a SMBG més baixes, tot i que no s'haurien de modificar gaire les utilitats per al sistema Flash FreeStyle).

Quant als preus de venda al públic per Internet, el cost dels 26 sensors anuals necessaris de Flash FreeStyle Libre® seria de 1.557,4 €, i aleshores s'hauria de sumar el cost del lector de 59,90 €, amb una vida mitjana de tres anys. No es tenen en compte altres consumibles (piles, alcohol i cotó, etc.). El cost anual amb aquest sistema de MCG estaria al voltant de 1.577,37 €. L'avaluació del cost anual de SMBG és més complicat, ja que hi ha una multiplicitat de proveïdors al mercat. Suposem, però, segons els preus de diversos proveïdors, un cost per tira reactiva de 0,25 € (incorporant-hi el preu de la llanceta, tot i que, essent d'un sol ús, els pacients les utilitzen diverses vegades) i del glucòmetre (preus i capacitacions variables) de 40 €. <sup>aa</sup> El cost anual dependrà del nombre de punxades/anàlisi per dia. Amb 3 vegades al dia, el cost anual de SMBG està en 273,75 €; amb 6 vegades/dia, seria de 547,50 €, i amb 9 vegades/dia, arribaria a 821,25 €.

S'estima la raó de cost-efectivitat incremental (RCEI) per un sol any <sup>bb</sup> i per a unes necessitats de mesura de la glucosa, sigui capil·lar o intersticial, de 3 vegades/dia (com en l'estudi britànic d'utilitats) o més, sent tota la resta igual. Per aquesta freqüència d'anàlisi, mantenint les utilitats constants, el RCEI <sup>cc</sup> resulta en 42.052,15 € per any de vida ajustat a la qualitat (AVAQ). Si en lloc de 3 punxades/dia en fossin 6, la RCEI seria de 33.221,51 €, i amb 9 punxades, 24.390,86 €. No hi ha dubte que la RCEI va sent més favorables (menor) en la mesura que el nombre de punxades és més elevat. El punt d'equilibri en què s'igualarien els costos del sistema Flash FreeStyle Libre® i SMBG convencional (amb punxades al tou dels dits) seria amb 17 o 18 punxades, xifra que suposa un nombre de determinacions molt elevat i extremament infreqüent. D'acord amb els estudis realitzats en el nostre context sobre la disposició a pagar per anys de vida ajustats a la qualitat i en cas d'estats de salut, aquesta se situa entre 21.000 i 24.000 € per AVAQ, <sup>42</sup> llindar per sota del qual només s'arribaria en cas de  $\geq 10$  determinacions de glucosa al dia.

Un plantejament alternatiu, però al voltant del mateix, seria estimar quin cost haurien de tenir els sensors per tal que, en funció del nombre de determinacions (SMBG, nombre de punxades al dia), es pogués assolir el llindar comentat de disposició a pagar (= 24.000 €). Òbviament, també està en funció del nombre de punxades. Amb sis determinacions al dia de glucèmia, caldria que els sensors costessin 48,91 €, que representaria una reducció del 18,36 % sobre el preu actual (59,9 €). Si fossin només 3 determinacions/dia, el cost per sensor estaria en 38,38 €, que suposaria una reducció del 35,93 % sobre el seu preu de venda. Amb 9 punxades, el preu de venda hauria de ser de 59,43 €, que suposa una mínima reducció (0,78 %) sobre el preu actual.

---

<sup>aa</sup> En els concursos públics d'adquisició d'aquest material, en general el glucòmetre s'incorpora en el cost de les tires, ja que l'adjudicatari de les tires subministra el glucòmetre.

<sup>bb</sup> Pocs estudis que hagin comparat un sistema de MCG amb SMBG van més enllà de l'any. Lògicament, si es volguessin considerar els 10 anys d'horitzó temporal de l'estudi britànic d'utilitats, no es modificarien les estimacions.

<sup>cc</sup> (Cost anual Flash FreeStyle Libre - cost anual SMBG) / (utilitat amb Flash - utilitat amb SMBG).

## Estimació de l'impacte pressupostari en el nostre context

Més complicat resulta fer una estimació de l'impacte pressupostari que podria suposar la incorporació del Flash FreeStyle Libre® a la cartera de serveis del sistema sanitari públic. Caldria conèixer, dels pacients amb DM tipus 1, quins estan amb tractament intensiu d'insulina i no acaben de tenir un bon control (mesurat mitjançant l'HbA<sub>1c</sub>) o quins pateixen hipoglucèmies greus, arribant fins i tot a un estat d'inconsciència (no percebre) les mateixes per no presentar símptomes. Serien malalts que requereixen diverses mesures al dia de la glucosa ( $\geq 6$ ) per tal d'ajustar el tractament amb insulina, i també poden ser candidats a perfusors o bombes d'insulina.

Si s'examinen les dades de què disposem, la major part dels 1.678 pacients amb perfusors estan al voltant dels 34,7 anys (DE = 12,5). Pel que fa a la dispensació de tires reactives, d'aquells que, en principi, en fan un ús  $\geq 9$  per dia ( $\geq 63$ /setmana) en tenim 944, i la major part (85,3 %) es troben en dos grups d'edat: entre 4 i 18 anys n'hi ha 471, i entre 25 i 50 anys són 334. S'ha de pensar que, d'aquests últims, molts deuen estar amb bomba i, malgrat les limitacions que pugui haver-hi, seria més aconsellable un sistema de MCG compatible amb la bomba o perfusor d'insulina. Es desconeix, però, la xifra exacta dels que estiguin amb aquests sistemes de RT-MCG i CSII. La distribució de pacients amb DM tipus 1 amb  $\geq 6$  i  $\geq 9$  tires reactives per dia i per edat, mostrant aquest dos grups modals que apareixen, es presenta a l'annex 4.

La taula següent presenta les estimacions d'impacte pressupostari per aquests dos grups d'edat i segons si utilitzen  $\geq 6$  o  $\geq 9$  punxades (SMBG) al dia. En principi, se seleccionen majors de 4 anys, ja que a partir d'aquesta edat es pot comercialitzar el dispositiu Flash FreeStyle Libre® a Europa. També se seleccionen majors de 25 anys, perquè és l'edat a partir de la qual els resultats dels sistemes de MCG han mostrat resultats més favorables. Pel que fa al consum de tires reactives, s'ha pres els que tenen, en principi, un consum  $\geq 6$  al dia i uns altres amb consums  $\geq 9$  tires/dia, sent en aquesta darrera circumstància quan, amb els preus actuals i utilitats constants, la RCEI resulta en el lliand de la disposició pública a pagar més favorable.

	Amb $\geq 6$ punxades/dia (SMBG)	Amb $\geq 9$ punxades/dia (SMBG)	Impacte pressupostari anual $\geq 6$ punxades/dia	Impacte pressupostari anual $\geq 9$ punxades/dia
<b>majors de 4 anys</b>	5.961	944	9.402.682,70 €	1.489.034,13 €
<b>majors de 25 anys</b>	4.068	380	6.416.727,60 €	599.399,33 €
<b>entre 4 i 18 anys</b>	1.384	511	2.183.075,47 €	806.034,36 €
<b>entre 25 i 50 anys</b>	3.045	334	4.803.081,50 €	526.840,47 €

En anys successius, a la casuística estimada i l'impacte pressupostari s'haurien d'afegir els casos d'incidents de DM tipus 1. En els darrers anys es constata un augment de debuts en la població infantil, segons es mostra a l'annex 3.

Al marge de les utilitats, el cost per utilitat incremental o l'impacte pressupostari, en el que s'ha de pensar quan es parla de costos és en el cost d'oportunitat, és a dir, el cost que suposa renunciar a uns beneficis que vindrien d'una altra mena d'elecció. Tota elecció –sigui el tipus de tires reactives, els hàbits de vida saludables, els fàrmacs antidiabètics, el sistema de MCG com els sensors de glucosa intersticial, els pefusors d'insulina, etc.– té el seu cost d'oportunitat. No cal esmentar la necessitat de diferenciar els interessos comercials (legítims de les empreses), els personals (pacients i especialistes només veuen una part, menor o major, de les problemàtiques de salut) i els interessos d'un sistema de salut públic (que ha de vetllar per una distribució efectiva, eficient i equitativa d'uns recursos limitats).

---

# RECOMANACIONS

Es comentava a l'inici que no es pot fer una valoració aïllada d'aquest innovador producte sanitari. És per això que qualsevol consideració sobre la cobertura pública d'aquest dispositiu, els pacients que podrien ser candidats a un sistema de MCG com és el Flash FreeStyle Libre® i el seu impacte pressupostari, hauria de tenir en compte altres elements, entre els quals hi ha els següents:

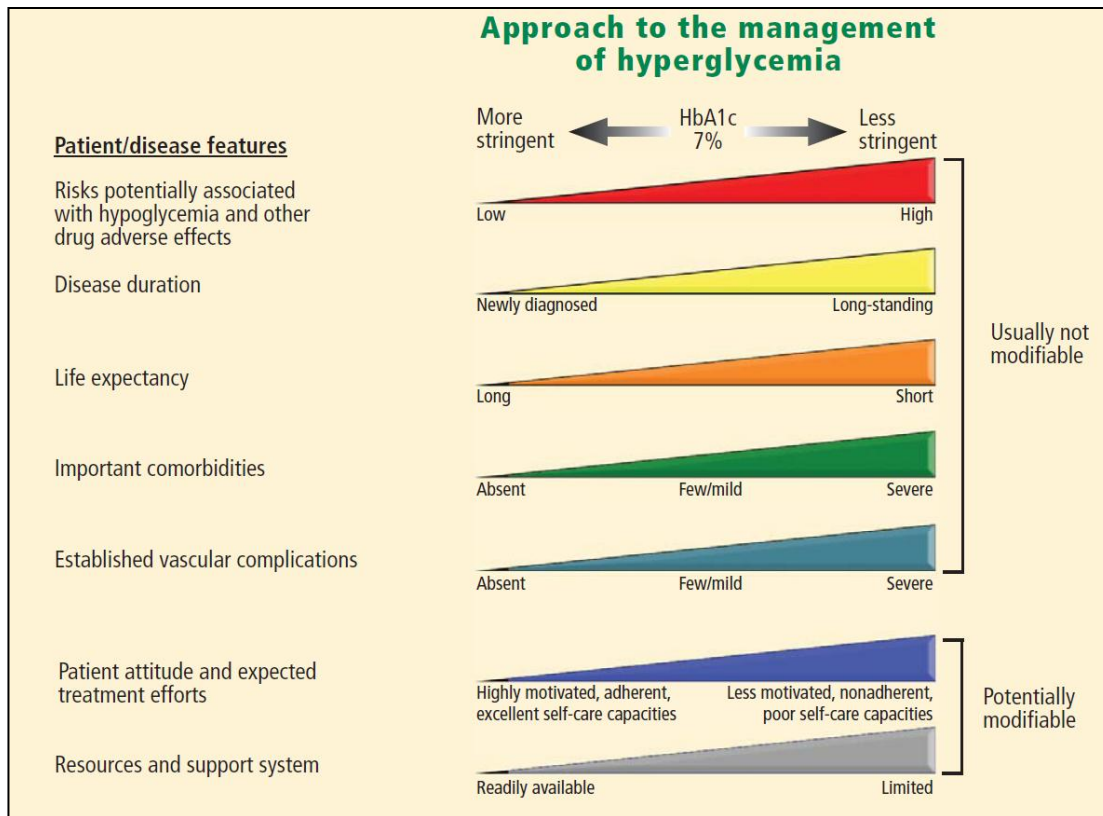
- La prematuritat de qualsevol decisió donades les dades incompletes dels estudis i, fins i tot, a nivell regulador, la manca d'aprovació de la FDA americana per a la seva comercialització als Estats Units.
- Els resultats preliminars dels estudis (durada 6 mesos), que, fora de la satisfacció dels pacients (i qualitat de vida) amb el dispositiu, mostren escàs efecte sobre l'HbA<sub>1c</sub> (excepte en el subgrup de < 65 anys amb DM tipus 2) i un major efecte sobre el temps amb hipoglucèmia i hipoglucèmies nocturnes.
- Els costos de la DM en el sistema sanitari públic, la seva tendència, els elements que han tingut un major increment en els darrers anys i el marge d'estalvis potencials per a una millor adequació farmacològica i en la selecció de tires reactives.
- La incidència en els preus actuals, tant de les tires com d'altres sistemes de MCG de resultes de la introducció del Flash FreeStyle Libre®, que, com s'ha referit, ha sortit amb un preu intermedi entre els sistemes de SMBG amb tires reactives i els rT-MCG.
- Les potencialitats, no completament explorades, tot i que se'n desconeix el grau d'utilització al nostre país, dels sistemes de MCG per a professionals (MCG retrògrada) que poden ser suficients en diverses circumstàncies.
- Les incerteses existents (manca de publicació completa dels estudis i d'estudis comparatius entre sistemes de MCG, estudi cost-efectivitat d'aquest sistema en curs en l'àmbit espanyol, desconeixement de la incidència i gravetat de les hipoglucèmies en el nostre entorn).
- La lletra petita pel que fa a les recomanacions de la casa fabricant (Abbott) quan aconsella la determinació de glucosa capil·lar abans d'efectuar qualsevol ajust d'insulina.
- Els malalts amb DM tipus 1 amb perfusors (bombes) d'insulina i, d'aquests, el desconeixement pel que fa als que estan amb un sistema de MCG compatible amb el seu perfusor (bomba) i la conveniència/preferència envers el sistema Flash FreeStyle Libre®.
- La satisfacció indiscutible dels pacients a causa del major confort i conveniència del Flash Freestyle Libre® i el potencial efecte, ara per ara sense dades per la curta durada –6 mesos– dels estudis, sobre l'adherència/compliment pel que fa a l'automonitoratge de la glucosa, un millor ajust del tractament intensiu i el seu efecte sobre l'HbA<sub>1c</sub> (variable de resultat intermedi) i, més tardà, en les complicacions agudes (cetoacidosis, hipoglucèmia) i cròniques (microvasculars i macrovasculars) de la DM (variable de resultat final).



- La necessitat de garantir una adherència màxima amb els sistemes de MCG per tal d'assegurar la seva efectivitat pel que fa a la mesura i control de glucèmia i els ajustaments terapèutics que se'n derivin.
- Incorporar criteris objectius de retirada quan no s'assoleixin els objectius o el compliment, tal com han formulat tant el NICE com el consens de la SED-SEEP.
- Formes alternatives o complementàries de finançament d'aquesta mena de producte sanitari, sigui a nivell del sensor o del lector, que considerin la seva distribució, ara per ara de venda lliure a Internet, així com pel que fa a la conscienciació dels costos associats i la rellevància de l'adherència.

# ANNEXOS

## Annex 1. Maneig de la hiperglucèmia



Inzucchi SI, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2015: A patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149.

## Annex 2. Indicacions consensuades per SED-SEEP(2016): rt-MCG en pacients amb DM tipus 1<sup>29</sup>

<p style="text-align: right;">, a pesar de</p> <p><b>coexistir las siguientes condiciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ , incluyendo ISCI.</li><li>▪ Refuerzo educativo estructurado.</li><li>▪ Adecuada adherencia por parte del paciente.</li></ul> <p style="text-align: center;">-</p> <p><b>incapacitante.</b></p> <p><small>* Hay que tener en cuenta que la definición de hipoglucemia grave es distinta en niños y adultos, considerándose hipoglucemia grave en niños todos aquellos eventos asociados a neuroglucopenia grave que provoca, generalmente, convulsiones o coma y que requiere tratamiento parenteral (glucagón o glucosa endovenosa).</small></p> <p>La combinación de ISCI y MCG-TR (terapia SAP), junto con la función suspensión de la infusión de insulina en hipoglucemia (<i>low glucose suspend</i>) / suspensión de la infusión de insulina en predicción de hipoglucemia (<i>predictive low-glucose suspend</i>), ha demostrado reducir el porcentaje de valores &lt; 70 mg/dl en MCG. Sin embargo, no existe evidencia sólida que compare esta función con el sistema SAP sin esta prestación.</p> <p>La combinación de ISCI y MCG-TR (terapia SAP) es la opción más eficaz para esta indicación.</p> <p style="text-align: right;"><b>-TR cuando se requiera de la realización de &gt;10 controles de glucemia capilar/día para alcanzar el objetivo de control deseado.</b></p> <p>No se incluye como indicación específica pero se menciona una especial atención para aquellos niños en general de &lt; 7 años de edad en los que la variabilidad glucémica que presentan y que a menudo es propia de la edad condiciona alguno de los tres puntos anteriores.</p>
<p><b>Indicaciones en pacientes adultos</b></p>
<p style="text-align: right;">, a pesar de</p>

**coexistir las siguientes condiciones:**

- , incluyendo ISCI.
- Refuerzo educativo estructurado.
- Adecuada adherencia por parte del paciente.

**incapacitante.**

\* La combinación de ISCI y MCG-TR (terapia SAP), junto con la función suspensión de la infusión de insulina en hipoglucemia (*low glucose suspend*) / suspensión de la infusión de insulina en predicción de hipoglucemia (*predictive low-glucose suspend*), ha demostrado reducir el porcentaje de valores < 70 mg/dl en MCG. Sin embargo, no existe evidencia sólida que compare esta función con el sistema SAP sin esta prestación.

La combinación de ISCI y MCG-TR (terapia SAP) es la opción más eficaz para esta indicación.

**3. Control metabólico no óptimo antes y durante la gestación, siempre que se cumplan las condiciones mencionadas anteriormente.**

Se considera, además, que existen dos situaciones especiales que pueden darse en cualquier grupo de edad que hay que tener en cuenta cuando se habla de indicaciones para este tipo de terapia y que se describen a continuación. Si bien es cierto que no se han incluido en las indicaciones formales por falta de evidencia científica sólida, los autores concluyen que pueden existir pacientes que pertenezcan a estos grupos en los que el uso de MCG-

**4. Pacientes con otros tipos de diabetes**

, etc.) en los que coexista alguna de las tres indicaciones principales descritas anteriormente.

**5. Pacientes con diabetes en tratamiento intensificado con MDI** en los que el uso de este tipo de sistemas mejore el control metabólico de forma individual y coexista alguna de las tres indicaciones principales descritas previamente.

Ambas indicaciones no se han incluido en la propuesta para obtener financiación pública, puesto que por cuestiones de coste se han considerado únicamente aquellas situaciones con mayor evidencia descrita.

### **Requisitos para el uso de MCG-RT**

#### **Por parte del paciente:**

- Elevado grado de motivación y adecuada adherencia a las recomendaciones de su equipo de diabetes.
- Falta de eficacia en la optimización del tratamiento intensivo (incluyendo ISCI).
- Ausencia de contraindicaciones.

#### **Por parte del equipo:**

- experiencia en MCG.
- Educación diabetológica estructurada para el consejo y entrenamiento en MCG.
- Definición de objetivos esperados con la terapia y seguimiento a corto plazo (pilotaje personalizado).

### **Contraindicaciones para MCG-TR**

En última instancia, es el criterio clínico el que prevalece de cara a decidir si un paciente cumple o no los requisitos para la indicación de MCG-TR.

Se consideran, en general, contraindicaciones para MCG:

1. Recomendaciones establecidas por su equipo de diabetes.
- 2.
3. Alcoholismo y/o abuso de otras drogas.
- 4.

### **Cuándo suspender una MCG personal**

- Falta de adherencia a las recomendaciones establecidas por el equipo de diabetes:

– Frecuencia de uso de sensor (>70%).

–

– Calibraciones.

–

–

- , definidos para cada paciente, tras una fase inicial de 6 meses o a lo largo del seguimiento.
- 

### ***Indicaciones para el uso de mcg retrospectiva***

La evidencia sobre la utilidad clínica de MCG retrospectiva es limitada. No obstante, el GNT reconoce que existen situaciones clínicas en las que el uso de MCG retrospectiva puede ser efectiva:

- fundam ,
- diabetes pregestacional.
- tratamiento intensivo.
- 
- Sospecha de hipoglucemias nocturnas y/o hipoglucemias frecuentes, especialmente en pacientes con hipoglucemia inadvertida.
- Discrepancia entre los valores de HbA1c y los controles de glucemia capilar.

### Annex 3. Consum de tires reactives. Dades a 7/09/2016

Edat	Núm. diabètics tipus I	Núm. diabètics tipus I amb tires	Mitjana (tires setmanals)	≥ 42 tires setmana	≥ 63 tires setmana
4	34	33	60,1	31	17
5	39	38	62,3	35	23
6	59	57	61,0	51	26
7	77	77	57,8	66	40
8	91	85	58,9	78	34
9	105	102	54,2	91	37
10	100	94	58,0	83	41
11	123	120	54,3	103	44
12	144	136	54,2	119	43
13	138	133	51,1	105	39
14	147	142	52,6	119	49
15	177	174	51,0	140	46
16	183	179	47,1	133	33
17	166	161	43,6	112	18
18	169	167	43,9	118	21
19	192	187	42,0	115	12
20	188	178	38,9	92	8
21	161	156	37,8	79	9
22	180	169	37,1	79	12
23	176	166	35,6	70	5
24	187	176	35,9	74	7
25	199	189	36,9	83	10
26	200	187	33,9	65	7
27	213	193	34,3	87	9
28	239	219	34,7	89	8
29	253	239	34,0	90	8
30	262	248	34,4	94	14
31	298	273	33,1	93	15
32	293	276	35,5	112	17
33	343	330	33,4	121	17
34	316	306	33,4	118	9
35	407	390	34,3	161	17
36	413	391	33,3	147	19
37	443	420	33,4	157	23
38	483	450	31,6	159	12
39	469	443	32,0	160	20
40	476	443	32,0	142	18
41	540	527	31,7	166	23
42	492	470	31,3	157	14

Edat	Núm. diabètics tipus I	Núm. diabètics tipus I amb tires	Mitjana (tires setmanals)	≥ 42 tires setmana	≥ 63 tires setmana
43	435	412	30,2	127	17
44	444	418	30,0	122	13
45	406	388	29,6	107	10
46	402	383	29,8	114	8
47	362	348	30,4	104	11
48	404	389	27,8	84	2
49	336	321	30,6	98	7
50	391	379	28,1	88	6
51	363	347	27,3	82	1
52	364	351	28,3	84	7
53	329	311	28,3	76	4
54	279	267	27,6	65	3
55	290	273	28,2	68	1
56	280	265	26,0	52	0
57	282	267	26,6	53	3
58	270	256	26,7	58	4
59	253	243	27,7	55	3
60	233	215	25,6	43	2
61	201	192	26,0	36	2
62	216	209	25,7	43	1
63	179	169	25,7	31	2
64	198	187	25,2	35	2
65	190	178	25,8	33	2
66	167	157	23,6	23	2
67	183	171	23,5	21	1
68	164	149	23,2	18	0
69	151	140	23,6	20	0
70	138	126	23,2	15	0
71	122	109	23,3	14	1
72	124	115	24,3	17	1
73	143	125	20,1	11	1
74	95	89	20,5	8	0
75	103	95	21,6	10	2
76	113	107	21,2	12	0
77	61	59	16,8	5	0
78	91	83	19,3	4	0
79	81	70	18,5	8	0
80	63	55	18,8	6	0
81	75	66	17,0	5	0
82	72	63	16,5	2	0
83	66	48	17,3	1	0
84	59	47	17,0	4	1
85	48	40	15,6	1	0



Edat	Núm. diabètics tipus I	Núm. diabètics tipus I amb tires	Mitjana (tires setmanals)	≥ 42 tires setmana	≥ 63 tires setmana
86	32	24	20,8	2	0
87	27	21	14,8	1	0
88	29	25	16,8	1	0
89	20	14	12,9	0	0
90	15	9	13,3	0	0
91	15	11	15,3	0	0
92	10	6	12,0	0	0
93	4	3	16,3	0	0
94	8	5	16,8	0	0
95	4	3	9,3	0	0
97	1	1	7,0	0	0
99	1	1	7,0	0	0
100	1	0	7,0	0	0

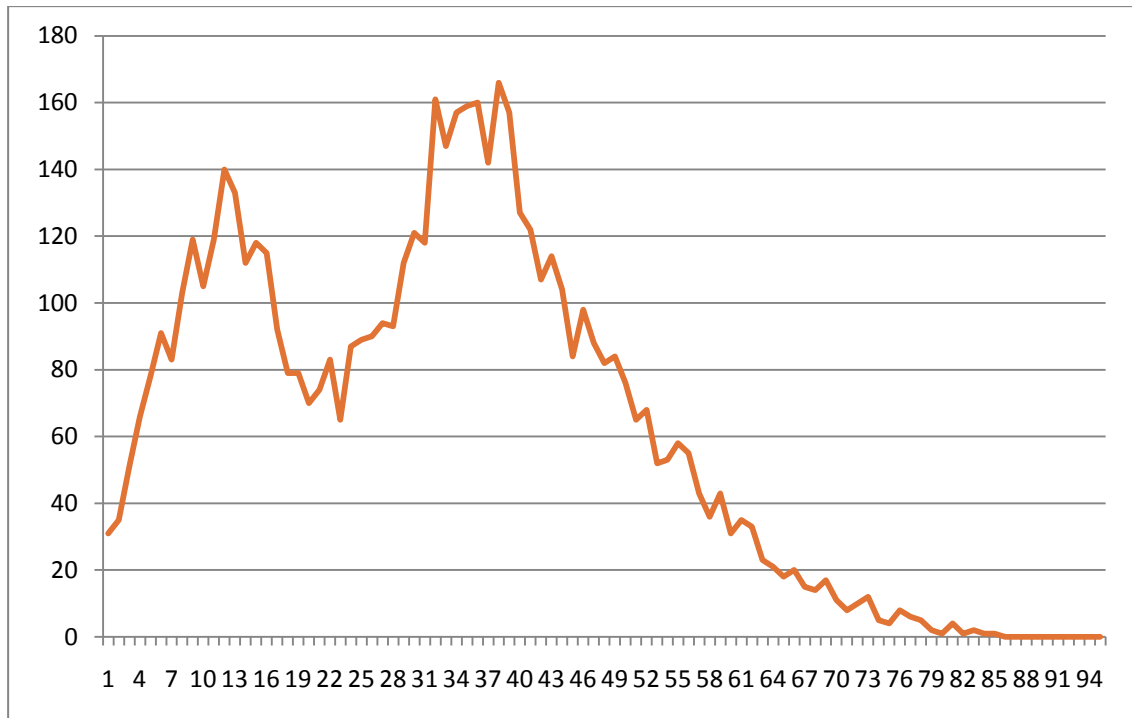
Font: Sistema d'Informació dels Serveis d'Atenció Primària (SISAP)

**Annex 4. Núm. nens/nenes que el 2015 tenen 4 i 15 anys per any del debut de DM1**

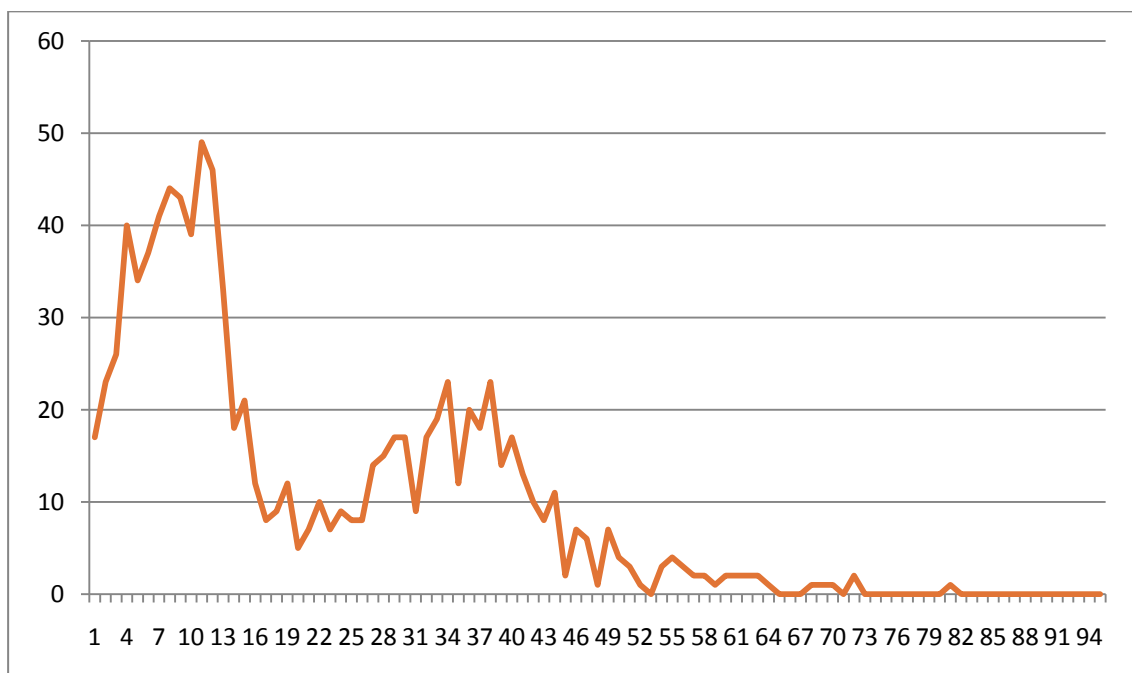
Any 2015. Edat dels nens i nenes	Debut 2015	Debut 2014	Debut 2013	Debut 2012	Debut 2011	Debut 2010	Debut 2009	Debut 2008	Debut 2007	Debut 2006	Debut 2005	Debut 2004	Debut 2003	Debut 2002	Debut 2001	Debut 2000	Total
4	8	8	13	13	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46
5	9	14	15	9	11	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	66
6	12	14	12	16	7	9	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	79
7	22	15	7	9	13	11	10	2	-	-	-	-	-	-	-	-	96
8	15	16	9	3	15	16	10	5	0	-	-	-	-	-	-	-	97
9	17	12	14	9	7	11	6	8	4	0	-	-	-	-	-	-	97
10	20	19	16	19	7	13	14	6	8	6	1	-	-	-	-	-	139
11	10	15	17	8	10	6	15	15	3	6	17	3	-	-	-	-	136
12	11	9	20	11	17	14	13	8	8	7	6	12	3	-	-	-	151
13	15	20	19	15	13	14	10	13	12	6	9	6	4	2	-	-	171
14	10	11	10	22	16	22	19	15	8	3	3	8	7	6	1	-	175
15	7	14	11	16	22	14	17	12	7	10	6	7	10	4	7	2	181
<b>Total</b>	<b>156</b>	<b>167</b>	<b>163</b>	<b>150</b>	<b>138</b>	<b>133</b>	<b>117</b>	<b>84</b>	<b>50</b>	<b>38</b>	<b>42</b>	<b>36</b>	<b>24</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>1320</b>

## Annex 5. Distribució de pacients amb DM tipus 1 segons el nombre de tires/dia i edat

**Distribució per edats dels pacients amb DM tipus 1 i  $\geq 6$  punxades / dia (núm.= 5.961)**



**Distribució per edats dels pacients amb DM tipus 1 i  $\geq 9$  punxades / dia (núm. = 944)**



---

# BIBLIOGRAFIA

1. López-Bastida J, Boronat M, Moreno J, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Globalization and Health*. 2013;9:17.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Padual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Diabet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
3. Ferriz Villanueva G, Rojas Blanc M, Riera Nadal N, Riera Nadal C, Fernández Martínez FJ, Aguado Jodar A. ¿Qué gasto farmacológico genera un diabético bien controlado? *Aten Primaria*. 2011;43(4):169-75.
4. Conde S, Rodríguez M, Bueno G, López JP, González B, Rodrigo MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(3):189 e1-189 e12.
5. Mata Cases M. Coste actual de la diabetes mellitus en España: el estudio eCostesDM2. *Diabetes práctica. Actualización y Habilidades en Atención Primaria*. 2013;(Suplemento extraordinario Jornadas de actualización terapéutica. Diabetes tipo 2), núm. 6.
6. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, López-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España. *Estudio SECCAID*. *Av Diabetol*. 2013;29(6):182-9.
7. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia Spain. *Eur J Health Econ*. 2016;17(8):1001-10.
8. Heinemann L, DeVries JH. Reimbursement for continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(Suppl 2):S248-S52.
9. Nagel C, McDonnell ME. The role of hemoglobin A1c in the assessment of diabetes and cardiovascular risk. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(suppl 1):S4-S10.
10. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American diabetes Association and the endocrine society. *Diabetes Care*. 2013;36:1384-95.
11. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. A nine country study of the burden on non-severe nocturnal hypoglycemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:546-57.
12. Wearables and glucose monitoring: the new frontier in diabetes management [Internet]. London (United Kingdom): IHS Markit; 2015. [citad setembre 2016]. Disponible a: <https://technology.ihs.com>
13. Vigersky RA. Escaping the hemoglobin A1c-Centric World in evaluating diabetes mellitus interventions. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):1148-51.

14. Glycemic targets. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S33-S40.
15. McAdams BH, Rizvi AA. An overview of insulin pumps and glucose sensors for the generalist. *J Clin Med*. 2016;5(1):E5.
16. Heinemann L, Freckmann G. CGM Versus FGM; or, continuous glucose monitoring in not flash glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):947-50.
17. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: A review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016;(Suppl 2):S23-213.
18. Price D, Graham C, Parkin CG, Peyser TA. Are systematic reviews and meta-analyses appropriate tools for assessing evolving medical device technologies? *J Diabetes Sci Technol*. 2015;10(2):439-46.
19. Langendam M, Luijck Y, Hooft L, DeVries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD008101.
20. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1464-76.
21. Solans M, Kotzeva A, Almazán C. Sistemes personals de monitoratge continu de glucosa de Medtronic-Minimed: eficàcia i seguretat. Barcelona: Agència d'Avaluació, Tecnologia i Recerca Mèdiques. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010. 2010.
22. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA, et al. Continuous glucose monitoring: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):2968-79.
23. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1).
24. Continuous interstitial glucose monitoring (CGM) with real-time measurement devices in insulin-dependent diabetes mellitus. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2015.
25. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015.
26. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. London (United Kingdom): National Institute for Health and care Excellence (NICE); 2015.
27. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana S, García-Lorenzo B, Vallejo-Torres L, De la Rosa-Merino H, Castellano-Fuentes CL, et al. Efectividad, seguridad y coste-efectividad de los sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real (SMCG-TR) para la diabetes mellitus tipo 1 y 2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
28. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes de la SED, Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, Ruíz de Adana MS, García-Cuartero B, et al. Documento de consenso

SED-SEEP sobre el uso de la MCG en España. Red de Grupos de estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (RedGDPS); 2016.

29. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(11):1-8.

30. Bonora B, Maran A, Ciciliot S, Avogaro A, Fadini G. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1391-9.

31. Using novel flash glucose-sensing technology reduces hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes [pòster]. A: American Diabetes Association. 76th Scientific sessions. New Orleans; Juny 2016.

32. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10057):2254-63.

33. Abbott announces positive results from groundbreaking study of FreeStyle® Libre System for People with type 1 diabetes [Internet]. Press release 16th June 2016 New Orleans (EUA): Abbott Laboratories. Disponible a: <http://abbott.mediaroom.com/2016-06-13-Abbott-Announces-Positive-Results-from-Groundbreaking-Study-of-FreeStyle-Libre-System-for-People-with-Type-1-Diabetes>.

34. Use of novel flash glucose-sensing technology to optimise glucose control in individuals with type 2 diabetes on intensive insulin therapy [comunicació oral]. A: Advanced Technologies and Treatment for Diabetes. The 9th International conference. Milan (Italy), febrer 2016.

35. Haak T, Hanaire H, Ajjan RA, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. The impact on quality of life, glucose monitoring frequency and safety of novel glucose-sensing technology used by individuals with type 2 diabetes on intensive-insulin therapy [pòster]. A: Advanced Technologies and Treatments for Diabetes. The 9th International Conference. Milan (Italy); febrer de 2016.

36. Li H, Bilir SP, Donga P, Samiiian A, Munakata J. Cost effectiveness analysis of flash glucose monitoring for type 2 diabetes patients receiving insulin treatment in the UK [communication]. A: ISPOR 17th Annual European Congress. Amsterdam (The Netherlands), November 2014. *Value in Health*;17:A323-A686.

37. Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess.* 2015;19(14):1-503.

38. Matza LS, Stewart KD, Davies EW, Hellmund R, Polonsky WH, Kerr D. Health state utilities associated with glucose monitoring devices[communication]. A: ISPOR 18th Annual European Congress. Milan (Italy); November 2015.

39. Brennan VK, Dixon S. Incorporating process utility into quality adjusted life years: a systematic review of empirical studies. *Pharmacoeconomics.* 2013;31(8):677-91.

40. Delgado E, Franch J, Sarría A, Gómez del Pulgar M, Toledo A, Ruíz A, et al. Informe de grupo de trabajo sistema flash de monitorización de glucosa y su aplicación a la realidad clínica Española [Internet]. Madrid: Alianza General de Pacientes; 2015 [citad setembre 2016]. Disponible a: [www.alianzadepacientes.org](http://www.alianzadepacientes.org).
41. Leigh S, Idris I, Collins B, Granby P, Noble M, Parker M. Promoting health and reducing costs: a role for reform of self-monitoring of blood glucose provision within the National Health Service. *Diabet Med*. 2016;33(5):681-90.
42. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, Gacía-Pérez L, Linertová R, et al. Valor monetario de un año de vida ajustado por calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Canarias: Servicio Canario de Salud. Gobierno de Canarias. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2015.



**INAHTA**

Membre fundador



Membre corporatiu

*ciberesp*

Membre corporatiu



Membre corporatiu