

Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 (Apéndice de actualización)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCO

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 (Apéndice de actualización)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



PERESTELO-PÉREZ, L.

Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 (Apéndice de actualización) / L. Perestelo-Pérez... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, –32 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 731-18-007-4

1. Sistemas de monitorización de glucosa en líquido intersticial
 2. Diabetes Mellitus tipo 1
 3. Diabetes Mellitus tipo 2
- I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016)

Para citar este informe:

Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Lorenzo B, Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, García-Pérez L, Álvarez-Pérez Y, Toledo-Chávarri A, Cuéllar-Pompa L, Quiros-Lopez R, Serrano-Aguilar P. Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 (Apéndice de actualización). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



Índice

I. Antecedentes	7
II: Valoración crítica de la seguridad y efectividad del dispositivo Flash Freestyle Libre® en pacientes con DM2	9
III. Valoración crítica de la nueva evaluación económica del sistema Freestyle Libre® aportada por Abbott Diabetes Care para el SNS de España	17
IV. Valoración crítica del nuevo informe de impacto presupuestario aportado por Abbott Diabetes Care para el SNS	19
V. Conclusiones finales	21
VI. Recomendaciones	23
Executive Summary	25
Referencias	31

I. Antecedentes

- En noviembre de 2016 la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS), a través del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) hace entrega al Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad (MSSSI) del informe “Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2” [1]. El informe evaluó un único Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA) publicado en Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) [2], así como los dos estudios económicos aportados por Abbott Diabetes Care, un análisis de coste-utilidad (ACU) y un análisis de impacto presupuestario (AIP). En ese momento no existían ECAs publicados sobre la efectividad/seguridad del dispositivo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), hasta la publicación, en febrero de 2017, del estudio REPLACE [3].
- A partir de las recomendaciones contenidas en dicho informe, la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) del MSSSI consideró necesario disponer de más información de mayor validez científica acerca del coste-efectividad e impacto presupuestario de este dispositivo. Por tanto, se solicitó la revisión, por parte de la industria, de los modelos de evaluación económica e impacto presupuestario presentados inicialmente, tanto para los escenarios clínicos diferentes contemplados en la nueva publicación como por los nuevos precios del dispositivo (más bajos) acordados con el MSSSI.
- El 28 de marzo de 2017 el MSSSI remite a la RedETS (SESCS) la nueva documentación aportada por parte de Abbott Diabetes Care, en la que se incluyen el estudio REPLACE [3] y los dos nuevos estudios de carácter económico: el ACU [4] y el AIP [5], que intentan dar respuesta a las limitaciones identificadas en el informe de evaluación previo de la RedETS (SESCS) y a la modificación de precios comentada. Tras un nuevo proceso de revisión por parte del SESCO (que incluyó el acceso a la plataforma del Core Diabetes Model –CDM- para poder evaluar la implementación de los ACU, y la entrega por parte de la industria de un fichero Excel con los cálculos detallados del AIP), se realizaron nuevas alegaciones por parte de

Abbott Diabetes Care que de nuevo fueron valoradas por el SESCS, en un proceso iterativo cuyas conclusiones se reflejan en este documento.

- Por tanto, este apéndice actualiza el informe emitido por la RedETS (SESCS) a finales de 2016 [1], presentando la descripción de resultados de la evaluación y las recomendaciones para el MSSSI, a partir de la valoración crítica de las nuevas evidencias aportadas tanto por el estudio REPLACE [3], como por los dos nuevos estudios económicos presentados por Abbott Diabetes Care para avalar la efectividad, coste-efectividad y el impacto presupuestario del sistema FreeStyle Libre® [4,5] de cara a su posible incorporación en la cartera de prestaciones del SNS español.

II. Valoración crítica de la seguridad y efectividad del dispositivo Flash Freestyle Libre® en pacientes con DM2

Las evidencias disponibles sobre seguridad y efectividad del dispositivo estudiado en pacientes con DM2 se limitan a las aportadas por el estudio REPLACE [3], publicado con posterioridad a la finalización del informe de noviembre de 2016.

El estudio REPLACE incluyó a adultos con DM2 reclutados en 26 centros de Reino Unido, Alemania y Francia. Se incluyeron pacientes con un nivel de HbA1c entre 7.5%-12.0%, tratados con múltiples dosis de insulina (MDI) o con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) durante al menos 6 meses, bajo control con un auto-análisis regular de sus niveles de glucosa (al menos 10 veces por semana en los últimos 2 meses) y que no hubieran padecido hipoglucemias graves, cetoacidosis o síndrome hiperosmolar hiperglucémico en los 6 meses previos. Tras la fase basal de 14 días, fueron aleatorizados 149 pacientes al grupo de intervención (GI) y 75 al grupo control (GC).

La medida principal de resultados de efectividad fue la reducción del nivel de HbA1c a los 6 meses. Las medidas secundarias incluyeron distintas variables de glucemia bioquímica (tiempo y número de episodios en hipo- e hiperglucemia, variabilidad glucémica), calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario *Diabetes Quality of Life*, DQoL) y satisfacción del paciente (*Diabetes Satisfaction with Treatment Questionnaire*, DSTQ). Se realizaron diferentes análisis de covarianza (ANCOVA), con el centro de estudio y la medida basal de las variables a estudio como covariables.

Según la terminología del sistema GRADE y al igual que en el caso del estudio IMPACT para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) evaluado en el informe original [4]; para la valoración de la seguridad se ha considerado como variable crítica el número de pacientes que sufrieron efectos adversos (EAs) graves, mientras que los EAs totales y los abandonos por EAs han sido calificados como variables importantes. En el caso de la efectividad, se han considerado variables críticas (la reducción de) los eventos de hipoglucemia grave (que requiere atención

de un tercero), y los niveles de HbA1c. Como variables importantes se han considerado el tiempo en hipoglucemia bioquímica (<70 mg/dL, si bien también se ofrecen los resultados para el resto de medidas de glucemia), la calidad de vida (DQoL) y la satisfacción con el tratamiento (DTSQ).

Riesgo de sesgos del nuevo estudio evaluado

La Tabla 1 muestra la valoración del riesgo de sesgos del estudio REPLACE según los criterios de la Cochrane Collaboration [6]. Si bien la aleatorización se realizó de forma centralizada no se especifica si se realizó ocultamiento de la asignación. Ni los pacientes, investigadores o demás miembros del equipo médico pudieron estar cegados a la intervención, por lo que el riesgo de sesgo tanto para los resultados objetivos como para los informados por los pacientes se ha calificado como incierto. Por último, el hecho de ser un estudio promovido y financiado por la industria implica un riesgo de influencia inapropiada de los financiadores y conflicto de interés.

Tabla 1. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos (resumen)

Primer autor, año	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados notificados por el paciente)	Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados objetivos)	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo) [≤ 3 meses]	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a largo plazo) [> 3 meses]	Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Otros sesgos	Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores	Libre de conflictos de interés
Estudio REPLACE	+	?	?	?	+	+	+	+	-	-

+: bajo riesgo. ?: riesgo incierto. -: alto riesgo.

Resultados de seguridad

Variable crítica:

Eventos adversos graves

No hubo diferencias significativas en el número de pacientes que sufrieron EAs graves: 16 (10.7%) en el GI y 12 (16%) en el GC (RR = 0.67, IC 95%: 0.33, 1.34). El número total de eventos fue de 20 y 22 respectivamente y ninguno de ellos se consideró relacionado con el dispositivo o el procedimiento de estudio.

Variables importantes:

Eventos adversos totales

El número de pacientes que padecieron EAs fue de 114 (76.5%) en el GI y 47 (62.7%) en el GC, quedando la diferencia justo en el límite de la significación estadística (RR = 1.22, IC 95%: 1.00, 1.49). En el GI, estos EAs fueron debidos al sistema flash en 6 pacientes (4% del total), y al procedimiento de estudio en 4 pacientes (2.7%).

Abandonos por EAs

No hubo diferencias significativas entre grupos en los abandonos por EAs, con un paciente en el GI y dos en el GC (RR = 0.25, IC 95%: 0.02, 2.73).

Resultados de efectividad

Variables críticas:

Episodios de hipoglucemia grave

Tres pacientes (2%) en el GI y uno (1.3%) en el GC sufrieron un evento de hipoglucemia grave, diferencia no significativa (RR = 1.51, IC 95%: 0.16, 14.3).

Nivel de HbA1c

No hubo diferencias significativas entre GI y GC en la reducción de los niveles de HbA1c (d.m. = 0.03, IC 95%: -0.20, 0.25). Cuando se analizaron los datos separadamente para los menores y mayores de 65 años, se

observó que en el primer grupo la diferencia sí fue significativa a favor del GI (d.m. = -0.33%, IC 95%: -0.62, -0.03), mientras que en los mayores de 65 ocurrió al contrario (d.m. = 0.44%, IC 95%: 0.12, 0.76), en este caso por una reducción significativa del GC que no ocurrió en el GI.

Variables importantes:

Hipoglucemia bioquímica

El tiempo en hipoglucemia (horas/día) fue significativamente menor para el GI en todos los umbrales analizados: 70 mg/dL (-0.47, $p < 0.001$), 55 mg/dL (-0.22, $p = 0.001$), 50 mg/dL (-0.14, $p = 0.001$) y 40 mg/dL (-0.10, $p = 0.002$). Estas diferencias suponen una reducción del 43%, 53%, 64% y 67% respectivamente. Las mismas variables analizadas sólo durante el periodo nocturno (23:00-06:00) ofrecieron resultados también significativamente favorables al GI, con reducciones respecto al GC entre 54%-68%.

El número de episodios por debajo de cada umbral también fue significativamente favorable al GI en todos los casos, durante 24 horas (reducciones entre 28%-53%) y durante la noche (45%-58%).

Hiper glucemia bioquímica

No se observaron diferencias significativas en el tiempo transcurrido por encima de 180 mg/dL ($p = 0.597$) o 240 mg/dL ($p = 0.873$)

Calidad de vida relacionada con la salud

No se observaron diferencias significativas en la puntuación total del DQoL ($p = 0.386$), ni en las tres subescalas que miden “Preocupación social” ($p = 0.311$), “Preocupación por la diabetes” ($p = 0.320$) e “Impacto del tratamiento” ($p = 0.685$).

Satisfacción con el tratamiento

La puntuación en el DTSQ fue significativamente más alta para el GI (d.m.= -4, $p < 0.001$), y lo mismo ocurrió en la subescala de satisfacción con el tratamiento del DQoL (d.m.= -0.2, $p = 0.026$).

Calidad de la evidencia (sistema GRADE)

En la Tabla 2 se ofrecen las valoraciones realizadas sobre la calidad de la evidencia proporcionada por el estudio REPLACE según el sistema GRADE [7], tanto para las variables críticas como para las importantes. No se evalúa la consistencia ni el sesgo de publicación al tratarse de un solo estudio. La evidencia ha sido calificada como de calidad moderada para los EAs totales, la reducción de HbA1c, y el tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dL), y de baja calidad para los EAs graves, los abandonos por EAs, la reducción de los eventos de hipoglucemia grave y la satisfacción con el tratamiento.

En el caso de los análisis de subgrupos (menores y mayores de 65 años) para la HbA1c, la evidencia es de baja calidad debido al menor tamaño muestral y la consecuente ampliación de los intervalos de confianza. La categoría de imprecisión es la responsable de la disminución en la calidad en todos los casos, al no disponerse de potencia estadística para detectar eventos poco frecuentes como los EAs y las hipoglucemias graves, o mostrar intervalos de confianza que incluyen a la vez efectos fuertes, nulos o débiles. La imprecisión de los resultados sobre la calidad de vida con el tratamiento no ha podido evaluarse al no informarse del intervalo de confianza obtenido ni ser posible calcularlo a partir de los datos proporcionados.

Tabla 2. Evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)						
Nº Estudio	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad global de la evidencia
SEGURIDAD						
Variable crítica: Eventos adversos graves						
1	No importante	-	No importante	Muy impreciso ¹	-	++
Variable importante: Eventos adversos totales						
1	No importante	-	No importante	Impreciso ²	-	+++

Tabla 2. Evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)

Nº Estudios	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad global de la evidencia
Variable importante: Abandonos por eventos adversos						
1	No importante	-	No importante	Muy impreciso ³	-	++
EFFECTIVIDAD						
Variable crítica: Reducción de los eventos de hipoglucemia grave						
1	No importante	-	No importante	Muy impreciso ⁴	-	++
Variable crítica: Reducción de los niveles de HbA1c						
1	No importante	-	No importante	Impreciso ⁵	-	+++
Variable crítica: Reducción de los niveles de HbA1c (<65 años)						
1	No importante	-	No importante	Muy impreciso ⁶	-	++
Variable crítica: Reducción de los niveles de HbA1c (>65 años)						
1	No importante	-	No importante	Muy impreciso ⁷	-	++
Variable importante: Tiempo en hipoglucemia bioquímica (<70 mg/dL)						
1	No importante	-	No importante	Impreciso ⁸	-	+++
Variable importante: Calidad de vida relacionada con la salud (DQoL)						
1	No importante	-	No importante	No evaluable ⁹	-	No evaluable
Variable importante: Satisfacción con el tratamiento (DTSQ)						
1	No importante	-	No importante	Muy impreciso ¹⁰	-	++

¹ El tamaño muestral es menor al necesario para detectar un RR de 1.25 ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$) con una tasa de eventos en el GC del 5% (n = 10.658). El intervalo de confianza del RR incluye un efecto fuerte a favor y uno débil en contra de la intervención (0.33, 1.34).

² El tamaño muestral es menor al necesario para detectar un RR de 1.25 ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$) con una tasa de eventos en el GC del 50% ($n = 486$).

³ El tamaño muestral es menor al necesario para detectar un RR de 1.25 ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$) con una tasa de eventos en el GC del 5% ($n = 10.658$). El intervalo de confianza del RR incluye un efecto fuerte tanto a favor como en contra de la intervención (0.02, 2.73)

⁴ El tamaño muestral es menor al necesario para detectar un RR de 1.25 ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$) con una tasa de eventos en el GC del 5% ($n = 10.658$). El intervalo de confianza del RR incluye un efecto fuerte a favor y en contra de la intervención (0.16, 14.3).

⁵ El tamaño muestral es menor al necesario para detectar una DME de 0.30 ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$) con varianzas desconocidas pero iguales entre grupos ($n = 350$).

⁶ El tamaño muestral es menor al necesario para detectar una DME de 0.30 ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$) con varianzas desconocidas pero iguales entre grupos ($n = 350$). El intervalo de confianza incluye un efecto moderado/fuerte y un efecto pequeño de la intervención (-0.62, -0.03).

⁷ El tamaño muestral es menor al necesario para detectar una DME de 0.30 ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$) con varianzas desconocidas pero iguales entre grupos ($n = 350$). El intervalo de confianza incluye un efecto moderado/fuerte y un efecto pequeño de la intervención (0.12, 0.76).

⁸ El efecto, favorable a la intervención, incluye en su intervalo de confianza un valor clínicamente poco significativo (-0.73, -0.20)

⁹ No se informa y no es posible calcular el intervalo de confianza de la diferencia entre grupos.

¹⁰ El tamaño muestral es menor al necesario para detectar una DME de 0.30 ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$) con varianzas desconocidas pero iguales entre grupos ($n = 350$). El intervalo de confianza de la diferencia media estandarizada incluye un efecto débil y uno moderado/fuerte de la intervención (0.38, 0.76).

III. Valoración crítica de la nueva evaluación económica del sistema Freestyle Libre® aportada por Abbott Diabetes Care para el SNS de España

El nuevo informe de evaluación económica presentado por Abbott Diabetes Care mantiene varias limitaciones que pueden influir en el resultado. Persiste tanto la imposibilidad de despejar la incertidumbre del impacto sobre los resultados de dos parámetros que concentran casi de manera exclusiva las mejoras en efectividad (AVAC) del sistema FreeStyle Libre®, como la limitada fiabilidad de los análisis de sensibilidad probabilísticos debido a la no variación de determinados parámetros. Persiste la omisión de la relación entre la efectividad y la adherencia al dispositivo, un escenario que favorece al sistema FreeStyle Libre®. Por el contrario, la evaluación económica asume que el coste de los eventos hipoglucémicos no graves (EHNG) es igual a cero; esta asunción supone un escenario conservador para el nuevo dispositivo. Estas y otras cuestiones se detallan a continuación.

Utilidades:

Permanece la limitación relacionada con el uso de las desutilidades de los eventos hipoglucémicos (EH) basadas en el estudio de Lauridsen et al. [8], que no utiliza población española.

Utilización de recursos y costes unitarios

El Core Diabetes Model (CDM) no permite separar gran parte del espectro de uso de recursos y costes unitarios, lo que limita la transparencia en el uso de estas variables y en la posibilidad del posterior manejo de estos parámetros en los análisis de sensibilidad.

En relación a los costes unitarios, el modelo de evaluación económica asume que el coste de los EHNG es igual a cero, lo que supone una asunción conservadora para el dispositivo evaluado.

Efectividad y riesgos relativos

Adherencia al dispositivo: La evaluación económica no ha logrado incluir, en el modelo presentado, la relación entre la adherencia al dispositivo y la reducción de HbA1c obtenida. Esta relación se ha demostrado positiva y significativa en el caso de los sistemas de monitorización continua de glucosa. Recientemente se han publicado datos que confirman esta asociación también para el sistema FreeStyle Libre® [9], mostrando que un número de escaneos en torno a 5 o menos al día se relaciona con niveles no controlados de HbA1c (interpretación realizada a partir de un gráfico, pues los datos informados en el resumen son muy escasos). Esta es una limitación importante, pues de no incluirse dicha relación se está asumiendo que todos los beneficiarios de la financiación pública, para este dispositivo, serán adherentes a su uso.

Análisis de sensibilidad

La evaluación económica no ofrece fiabilidad a los análisis de sensibilidad probabilísticos, debido a que no se varían determinados parámetros a través de su distribución de probabilidad. Esto ocurre en el caso del uso de recursos, las tasas de incidencia de EH, o las desutilidades de los EH, entre otros. Tampoco se presentan análisis de sensibilidad de tipo univariante o de escenarios que aporten información sobre el impacto de la incertidumbre de la desutilidad de los EH y de la edad media (u horizonte temporal en su defecto), interviniendo, notablemente, estos dos parámetros, en las mejoras en efectividad (AVAC) que presenta el dispositivo.

IV. Valoración crítica del nuevo informe de impacto presupuestario aportado por Abbott Diabetes Care para el SNS

Abbot Diabetes Care [5] informa de manera suficiente sobre el impacto presupuestario potencial derivado de la adopción del sistema FreeStyle Libre® por el SNS, en sustitución de la auto-monitorización, para las personas con DM1 y DM2 que requieren la administración diaria de múltiples dosis de insulina (MDI).

Persiste, sin embargo, la ausencia de referencias para justificar la elección de las tasas de penetración. Además, se ha considerado como población diana de la nueva tecnología a toda la población de pacientes con DM que recibe MDI, obviando alguno de los criterios de inclusión de los estudios IMPACT [2] y REPLACE [3], tales como son la adherencia o el correcto manejo del dispositivo. La consideración de estos criterios reduciría la población diana para la que se debería calcular el impacto presupuestario, por lo que se estaría sobreestimando los ahorros presentados. Asimismo, la población candidata a usar este dispositivo está formada por el 100% de los niños con DM1 (supuesto del informe), el 72% de los pacientes adultos con DM1 y el 28% de pacientes adultos con DM2 que utilizarían MDI [10]. La asunción de que el 100% de los niños con DM1 son candidatos a la tecnología se supone sin justificación suficiente. Además, del estudio de Orozco-Beltrán et al. [11] no se desprende esta información, y por lo tanto, no sería correcto utilizarlo como estimación de la población candidata a usar el sistema Freestyle Libre®.

Si bien la reducción de riesgo de las complicaciones asociadas a la DM que aporta el dispositivo es muy baja, es posible que la estimación presentada haya podido infraestimar el ahorro asociado al no haberse considerado los costes asociados a esta reducción.

V. Conclusiones finales

1.- Desde el punto de vista de la **efectividad**, si bien la calidad de la evidencia existente es baja, debido principalmente a la imprecisión de los resultados de los ensayos aleatorizados IMPACT (DM1) [2] y REPLACE (DM2) [3], las limitaciones metodológicas inherentes a este tipo de estudios (imposibilidad de cegamiento para este tipo de dispositivos), y la escasez de estudios, se considera que el beneficio potencial del dispositivo FreeStyle Libre® en las poblaciones incluidas en dichos estudios supera ampliamente sus riesgos. Además, se ha valorado la alta aceptación por parte de los pacientes con diabetes hacia el uso del dispositivo, principalmente por la reducción de los pinchazos necesarios en la auto-monitorización tradicional, pero también por el mejor seguimiento que pueden hacer de sus niveles glucémicos.

Con respecto al uso del dispositivo en niños y adolescentes, se considera que el dispositivo es seguro, pero no existe evidencia de naturaleza controlada sobre su efectividad. Cabe suponer que al menos en los niños se logrará una adherencia adecuada al dispositivo al estar controlada por sus padres.

2.- La **evaluación económica** aportada por Abbott Diabetes Care [4] presenta varias limitaciones que no invalidan su uso para la toma de decisión sobre la financiación pública del sistema FreeStyle Libre®. No obstante, el decisor debe tener en cuenta que la evaluación económica no despeja la incertidumbre del impacto sobre los resultados de los parámetros que concentran casi de manera exclusiva las mejoras en efectividad del sistema FreeStyle Libre®. Además, existe una falta de fiabilidad de los análisis de sensibilidad probabilísticos debido a la no variación de determinados parámetros entre los que se encuentran los que concentran la efectividad del dispositivo. Además, se omite la relación entre la efectividad y la adherencia al dispositivo, un escenario que favorece al sistema FreeStyle Libre®. Por el contrario, la evaluación económica asume que el coste de los EHNG es igual a cero, esta asunción no contabiliza un ahorro potencial de costes. Estas limitaciones mantienen la incertidumbre sobre los resultados de coste-efectividad presentados.

3.- La estimación de **impacto presupuestario** aportada por Abbot Diabetes Care [5] informa de manera suficiente sobre el impacto

presupuestario potencial derivado de la adopción del sistema FreeStyle Libre®. Los únicos escenarios evaluados en los que no se produce ahorro son aquellos donde se asumen los límites inferiores de los intervalos de confianza para la efectividad y la tasa de eventos hipoglucémicos, supuestos poco realistas especialmente en el caso de los eventos no graves (donde el límite inferior del intervalo de confianza es 0). Además, al igual que en la evaluación económica, de forma conservadora no se incluye el posible ahorro derivado de la reducción de complicaciones asociadas a la DM a largo plazo.

VI. Recomendaciones

Diabetes Mellitus tipo 1

- Se mantiene la **recomendación condicionada a favor** para los pacientes adultos con los niveles de HbA1c controlados (<7.5%) y con buena adherencia a la auto-monitorización.
- En el caso de menores de edad y pacientes con los niveles de HbA1c no controlados (>7.5%) se recomienda la realización de un estudio de uso tutelado o monitorización (si se decide su incorporación en cartera).

Diabetes Mellitus tipo 2

- Se mantiene la **recomendación condicionada a favor** del dispositivo en pacientes adultos menores de 65 años de edad que reciben múltiples dosis o infusión continua de insulina y mantienen una buena adherencia a la auto-monitorización.

Executive Summary

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that causes a great social and economic burden, and that is characterized by abnormally high levels of blood glucose (hyperglycemia) due to problems in insulin production and/or action, making necessary continuous health care and application of strategies to reduce the risk of complications.

DM is classified into four categories: type 1 DM, type 2 DM, gestational diabetes and secondary diabetes due to other diseases or induced by pharmacological treatments. Type 1 DM (DM1) is characterized by the destruction of beta cells in the pancreas resulting in a total deficit of insulin and mainly affects children and adolescents, who are dependent on insulin. It represents 5-10% of the cases of diabetes and although its origin is autoimmune, some environmental factors not yet defined could be considered as risk factors for the disease. Type 2 DM (DM2) is associated with insulin deficiency and insulin resistance and represents 90-95% of diabetes cases. It mainly affects people over 30 years old and the primary treatment of choice is not insulin. DM is associated with a series of acute complications including hypoglycemia (decrease of blood glucose levels, in general, less than 70 mg/dl), hyperglycemia (increase, in general, above 200 mg/dl) or ketoacidosis (accumulation in blood of ketone bodies due to the lack of insulin), as well as other long term complications (e.g., diabetic retinopathy, nephropathy, polyneuropathy, macrovascular complications). To prevent these complications the determination of blood glucose levels is needed. Self-monitoring of capillary blood glucose (SMBG) by the patients themselves allows to evaluate their response to treatment individually, adjustment of nutrition therapy, physical activity and medication, as well as in the dose of prandial insulin.

Currently, some devices have been developed to control glucose levels, such as the continuous real time glucose monitoring systems (CGMS-RT), which measures glucose levels in the interstitial fluid of the subcutaneous tissue. Continuous glucose reading can prevent periods of hypo- and hyperglycemia in the diabetic patient, compared to traditional SMBG. This system not only alerts the patient from fluctuations in their blood glucose levels, but facilitates quick and efficient performance through more accurate insulin administration. A recent advance is the

flash monitoring system FreeStyle Libre®, which provides a continuous reading of the last 8 hours when the person approaches the receiver to the sensor, and does not require calibration with SMBG.

The present health technology assessment report focuses on assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of flash monitoring systems, since a previous report has already reviewed the effectiveness, safety, and cost-effectiveness of the SMCG-TR (from the perspective of the Spanish National Health System), compared to traditional self-monitoring in people with DM1 and DM2.

Objectives

The objective of this report is to identify, evaluate and synthesize the available scientific knowledge on the safety, effectiveness, cost-effectiveness and budget impact of a flash glucose monitoring system (FreeStyle Libre®) versus traditional self-monitoring, in patients with DM1 and DM2.

Methods

Effectiveness and safety: A systematic review (SR) was performed in the electronic databases Medline, PREMEDLINE, Embase, Cochrane Central and Systematic Reviews and Web of Science were consulted until June 2016, and updated in September 2017. We searched for SR with meta-analysis (MA), clinical practice guidelines (CPG), other reports of health technology assessment (HTA) and randomized controlled trials (RCT) that assessed the effectiveness and safety of flash glucose monitoring FreeStyle Libre® system for DM1 and DM2, compared to SMBG or other CGMS-TR, in patients of any age.

The risk of bias of the primary studies was assessed using the Cochrane Collaboration tool. Global quality of evidence was assessed with the GRADE system.

Economic evaluation: A SR of economic evaluations for FreeStyle Libre® system versus SMBG for glucose monitoring in patients with DM was performed. The search strategies were the same applied for the effectiveness and safety review. Comprehensive economic assessments were included, i.e., those in which both costs and effectiveness of at least two alternatives were compared. Both economic evaluations developed in parallel to clinical trials and economic models were included.

Besides, critical appraisals were carried out for four different reports (economic evaluations and budget impact analysis for DM 1 and 2),

provided by the promoter industry for the Spanish National Health System, according to the Economic Assessment Guide (EAG) and the Budget Impact Guideline (BIG).

Results

Safety and Effectiveness

Type-1 Diabetes Mellitus

One good quality multicenter RCT (IMPACT study) in adults with DM1, HbA1c <7.5% and 6 months of follow up, did not find significant differences in the number of patients who suffered severe (4.2% in the intervention group (IG) vs. 3.3% in the control group (CG), RR = 1.27, 95%CI: 0.33, 4.86) or total adverse effects (52% vs. 50%, RR = 1.04, 95%CI: 0.81, 1.34).

There were not significant differences in the number of patients who suffered severe hypoglycemia events (1.7% vs. 2.5%, RR = 0.67, 95%CI: 0.11, 3.95) or in the reduction of HbA1c levels (mean difference. = 0.00%; 95% CI -0.11 to 0.12). Time in biochemical hypoglycemia (<70 mg/dL) was significantly lower in the IG (m.d. = -1.24 h/day, 95% CI: -1.71, -0.77), representing a decrease of 38%. In other measures of biochemical hypoglycemia (<55 mg/dL, <40 mg/dL, diurnal/nocturnal, variability, number of events) results were also statistical and clinically significant favoring the IG. Two subscales of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) also showed significant increases favoring the IG: "total satisfaction" (m.d. = 6.1, 95% CI: 4.45, 7.75) and "perceived frequency of hyperglycemia" (m.d. = -1.0, 95% CI -1.43, -0.57), representing effect sizes of 0.94 and 0.59, respectively.

Type-2 Diabetes Mellitus

One good quality multicenter RCT (REPLACE study) in insulin-dependent adults with DM2, HbA1c 7.5%-12% and 6 months of follow up, did not find significant differences in the number of patients who suffered severe adverse effects (10.7% vs. 16%, RR = 0.67, 95%CI: 0.33, 1.34.) More total adverse effects were observed in the IG (76.5% vs. 62.7%, RR = 1.22, 95%CI: 1.00, 1.49).

There were not significant differences in the number of patients who suffered severe hypoglycemic events (2% vs. 1.3%, RR = 1.51, 95%CI: 0.16, 14.3) or in the reduction of HbA1c levels (mean difference. = 0.03,

95%CI: -0.20, 0.25). When patients younger and older than 65 years were analyzed separately, the reduction in HbA1c was significant for the former (-0.33%, 95%CI: -0.62, -0.03).

Time in hypoglycemia was significantly lower for the IG in all the thresholds analyzed: 70 mg/dL (-0.47, $p < 0.001$), 55 mg/dL (-0.22, $p = 0.001$), 50 mg/dL (-0.14, $p = 0.001$) and 40mg/dL (-0.10, $p = 0.002$). These differences represent a reduction of 43%, 53%, 64% and 67% respectively. The same variables analyzed only during the night period (23:00-06: 00) also offered results significantly favorable to the IG, with reductions between 54% -68%. There were a significant differences favoring the IG in the DTSQ (-4.00, $p < 0.001$), but not in the Diabetes Quality of Life (DQoL) questionnaire.

Economic evaluation

The electronic search did not identify previously published economic evaluations on the technology under consideration.

The economic evaluation provided by Abbott Diabetes Care conducted a cost-effectiveness analysis of the FreeStyle Libre® system compared to SMBG for DM1 and DM2 patients treated with multiple daily injections. The economic evaluation used the CORE Diabetes Model (CDM). The analysis was performed from the perspective of the NHS accounting for direct health costs. The time horizon was 40 and 50 years for DM1 and DM2, respectively, considering annual cycles.

The FreeStyle Libre® system is reported as a cost-effective device for glucose monitoring for both DM1 and DM2 patients treated with multiple daily injections. However, these results account for several limitations associated to relevant model inputs which provides a high uncertainty, mainly those regarding the effectiveness improvements and the relationship between the device's adherence and effectiveness. Besides, sensitivity analyses were not correctly implemented which confirms the limit validity of these results to make-decisions on funding.

The FreeStyle Libre® system is reported as a cost-saving health technology for the Spanish NHS. Savings are not expected to occur for unrealistic scenarios. Besides, neither the economic evaluation nor the budget impact analysis conservatively considered potential savings derived from the reduction of long-term complications.

Different from the economic evaluation, the material and methods used for the budget impact analysis are fair.

Conclusions

Safety and Effectiveness

- There is low quality evidence about the safety of FreeStyle Libre® System, compared to traditional monitoring. However, there has been no serious adverse events that may be attributed to the device and previous research on continuous glucose monitoring systems shows that they generally only produce mild skin AEs in the insertion area of the sensor. Nonetheless, its recommendation have to be accompanied by a detailed explanation to the patient with DM over its potential adverse effects and risk/benefits, in a shared decision making framework.

- FreeStyle Libre® System does not reduce severe hypoglycemic events compared to SMBG in patients with DM1 or DM2 (low quality evidence).

- FreeStyle Libre® System is more effective than traditional monitoring in reducing time and events elapsed in biochemical hypoglycemia (defined according to different thresholds), both during the day and at night, in patients with DM1 and HbA1c levels <7.5%, and patients with DM2, without a worsening of HbA1c levels (moderate quality evidence).

-FreeStyle Libre® System reduces HbA1c levels in patients with DM2 younger than 65 years, but not in older ones (low quality evidence).

-FreeStyle Libre® System increases patients' satisfaction with treatment (low quality evidence).

-The device use in children and adolescents seems to be safe, but there is no controlled evidence about its effectiveness. It can be assumed that, at least in younger children, parents' control will achieved an adequate adherence to the device.

-Evidence on the safety and effectiveness of FreeStyle Libre® System is of low/moderate quality for the outcomes analyzed, mainly due to the paucity of studies, the imprecision of the results of the two RCTs identified, and the methodological limitations inherent to this type of studies (impossibility of blinding). However, it has been considered that the potential benefit of the device in the populations included in such studies far outweighs its risks. In addition, the high acceptance of the device by patients has been valued.

Economic evaluation

- The electronic search did not find previously published economic evaluations.
- After several reviews, the economic evaluation provided by Abbott Diabetes Care does not answer all previously identified limitations communicated by assessors. However, remaining limitations does not totally invalidate its use to make-decisions on the FreeStyle Libre® system financing by the Spanish NHS. However, the decision-makers should be aware of the remaining uncertainties regarding the effectiveness improvements of the FreeStyle Libre® system. In addition, the relationship between the device's adherence and effectiveness is omitted in favor of the FreeStyle Libre® system. On the contrary, the economic evaluation assumes that the non-severe hypoglycemic events cost is equal to zero, assumption that does not account for a potential cost saving if the FreeStyle Libre® system. These issues support a high uncertainty about the cost-effectiveness results presented.
- The budget impact analysis performed by Abbot Diabetes Care provides valid information on the potential budget impact resulting from the adoption of the FreeStyle Libre® system in the Spanish NHS.

Recommendations

- A conditional recommendation is made in favor of the FreeStyle Libre® System for adult patients with DM1 with controlled HbA1c levels (<7.5%), and with a previous good adherence to self-monitoring blood glucose.
- A conditional recommendation is made in favor of the use of the FreeStyle Libre® System for adult patients with DM2 with a previous good adherence to self-monitoring blood glucose.

Referencias

1. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Lorenzo B, Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, García-Pérez L, Álvarez-Pérez Y, Toledo-Chávarri A, Cuéllar-Pompa L, Quiros-Lopez R, Serrano-Aguilar P. Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
2. Bolinder J, Antuña R, Geelhoed-Duijvestijn N, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *The Lancet* Published online September 12, 2016.
3. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2017 Feb;8(1):55-73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6.
4. Martín Saborido, C. Sistema Flash de Monitorización de Glucosa FreeStyle Libre. Análisis Coste-Utilidad. Localización IMS CORE Diabetes Model. (2017).
5. Taboada M. Adaptación de Hellmund R. FreeStyle Libre System budget impact model for people with Type 1 and 2 diabetes who use MDI insulin (multiple daily injections). (2017).
6. Higgins J, Altman D, Sterne J. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration; 2011.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence

and strength of recommendations. *Chinese J. Evidence-Based Med.* 2009;9(1):8–11.

8. Lauridsen, J. T., Lønborg, J., Gundgaard, J. & Jensen, H. H. Diminishing marginal disutility of hypoglycaemic events: results from a time trade-off survey in five countries. *Qual. Life Res.* 23, 2645–2650 (2014).
9. Dunn T, Xu Y, Hayter G. n therapy . Evidence of Strong Association between frequency of Flash glucose monitoring and glucose control measures during Real World Usage. *Diabetes Technology & Therapeutics*. Volume 19, Supplement 1, 2017. A12.034 'Real-world' Benefit Shown for FreeStyle Libre Glucose Monitor. MedScape February 21, 2017. <http://www.medscape.com/viewarticle/876019>.
10. Haro, J. M. et al. The burden of disease in Spain: results from the global burden of disease study 2010. *BMC Med.* 12, 236 (2014).
11. Orozco-Beltrán D, Mezquita-Raya P, Ramírez de Arellano A, Galán M. Self-Reported Frequency and Impact of Hypoglycemic Events in Spain. *Diabetes Ther.* 2014 Jun 11;5(1):155–68.

