

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

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS

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

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCO

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 / L. Perestelo-Pérez... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, –119 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 680-17-007-0

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. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a Carlos González Rodríguez por el apoyo en la búsqueda y obtención de los artículos de la revisión.

Índice

Siglas y Acrónimos	13
Resumen Ejecutivo	15
Executive Summary	23
I. Introducción	31
I.1. Descripción del problema de salud y uso de la tecnología	31
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	35
II. Objetivos	39
III. Metodología	41
III.1. Revisión sistemática de la literatura	41
III.1.1. Seguridad y efectividad	41
III.1.2. Coste-efectividad e impacto presupuestario	46
III.2. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes	48
III.3. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones	49
IV. Resultados	53
IV.1. Revisión sistemática de la literatura	53
IV.1.1. Seguridad y efectividad	53
IV.1.2. Coste-efectividad e impacto presupuestario	62
IV.2. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes	80
IV.3. Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones	83
IV.3.1. Pacientes con DM1	83

V. Discusión	93
VI. Conclusiones	97
VI.1. Seguridad y efectividad	97
VI.2. Análisis económico	98
VII. Recomendaciones	99
Autores y revisores externos	100
Declaración de intereses	103
Referencias	105
Anexos	111
Anexo 1. Ficha técnica del Sistema Flash de monitorización de glucosa FreeStyle Libre®	111
Anexo 2. Estrategia de búsqueda	112
Anexo 3. Herramienta para evaluar el riesgo de sesgo (Colaboración Cochrane)	113
Anexo 4. Criterios para evaluar la calidad metodológica de las evaluaciones económicas	114
Anexo 5. Riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos	116
Anexo 6. Lista de verificación de aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	119

Índice de tablas

Tabla 1. Características del sistema flash de monitorización de glucosa (FreeStyle Libre®).....	38
Tabla 2. Criterios de selección de estudios (seguridad y efectividad).....	42
Tabla 3. Base de datos electrónicas consultadas.....	43
Tabla 4. Principales sesgos y dominios de los estudios primarios	45
Tabla 5. Criterios de selección de los estudios (evaluaciones económicas).....	46
Tabla 6. Variables de interés y su importancia relativa	49
Tabla 7. Variables de interés (seguridad y efectividad)	50
Tabla 8. Determinantes de la calidad de la evidencia	51
Tabla 9. Niveles de calidad de la evidencia.....	51
Tabla 10. Resultados en las bases de datos consultadas	53
Tabla 12. Principales características de los estudios primarios incluidos.....	57
Tabla 11. Riesgo de sesgo del estudio incluido (resumen)	58
Tabla 13. Principales características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión	67
Tabla 14. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión	68
Tabla 15. Calidad metodológica de la evaluación económica del FreeStyle Libre®.....	69
Tabla 16. Impacto presupuestario del uso del FSL en España	78
Tabla 17. DM1: Nivel de evidencia (seguridad): variable crítica “Eventos adversos graves”	84
Tabla 18. DM1: Nivel de evidencia (seguridad): variable crítica “Eventos adversos totales”	85
Tabla 19. DM1: Nivel de evidencia (seguridad): variable importante “Abandonos por eventos adversos”	86

Tabla 20. DM1: Nivel de evidencia (efectividad): variable crítica “Eventos de hipoglucemia grave”	88
Tabla 21. DM1: Nivel de evidencia (efectividad): variable crítica “Niveles de HbA1c”	89
Tabla 22. DM1: Nivel de evidencia (efectividad): variable importante “Tiempo en hipoglucemia bioquímica (<70 mg/dL)”	90
Tabla 23. Evaluación de la calidad de la evidencia (DM1).....	91

Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de estudios.....	54
Figura 2. Estructura del CDM para DM1 y DM2.....	64
Figura 3. Modelo de hipoglucemias del CDM para DM1 y DM2.....	64

Siglas y Acrónimos

AADE	American Association of Diabetes Educators
ACC	Análisis de coste-consecuencia
ACE	Análisis de coste-efectividad
ACU	Análisis de coste-utilidad
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AMC	Análisis de minimización de costes
AMGS	Automonitorización de glucosa en sangre
ANCOVA	Análisis de covarianza
AOs	Agentes orales
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
CD	Costes directos
CDM	CORE diabetes model
CMBD	Conjunto mínimo básico de datos
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
d.m.	Diferencia de medias
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EAs	Efectos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EHG	Eventos hipoglucémicos graves
EHG1	Eventos hipoglucémicos graves que no requieren atención médica por parte de un especialista
EHG2	Eventos hipoglucémicos graves que requieren atención médica por parte de un especialista
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FAS	Grupo completo de análisis (del inglés, <i>full analysis set</i>)
FSL	Sistema FreeStyle Libre®
GC	Grupo control
GEE	Guía de evaluación económica en salud

GI	Grupo intervención
GIP	Guía de impacto presupuestario
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Del inglés, <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HTA	Del inglés, <i>Health Technology Assessment</i>
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
ISCI	Infusión subcutánea continua de insulina
ITT	Intención de tratar (del inglés, <i>intention to treat</i>)
m.d.	Diferencia de medias (del inglés, <i>mean difference</i>)
MA	Metanálisis
Máx.	Máximo
Mín.	Mínimo
MDI	Múltiples dosis de insulina
nº	Número
n.p.	No publicado
PORIB	Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia S.L.
PP	Población por protocolo
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SESCS	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
SMBG	Self-monitoring Blood Glucose
SMCG	Sistema de monitorización continua de glucosa
SMCG-TR	Sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real
SNS	Sistema Nacional de Salud
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
UETeS	Unidad de Evaluación de Tencnología Sanitarias de la Universidad Francisco de Vitoria

Resumen Ejecutivo

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica, con un gran impacto tanto a nivel social como económico, que pertenece al grupo de las enfermedades metabólicas y que se caracteriza por la presencia de niveles anormalmente elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) debido a defectos en la producción y/o acción de la insulina, lo que hace necesaria la atención médica de forma continua y la aplicación de estrategias que reduzcan los riesgos y desarrollo de complicaciones propias de la enfermedad.

La DM se clasifica en cuatro categorías: La DM tipo 1, la DM tipo 2, la diabetes gestacional y diabetes secundaria debida a otras enfermedades o inducida por tratamientos farmacológicos. La DM tipo 1 (DM1), se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas produciendo un déficit total de insulina y afecta principalmente a niños y adolescentes, que son dependientes de la administración de insulina. Representa el 5-10% de los casos de diabetes y aunque su origen es autoinmune, algunos factores ambientales aún no definidos podrían considerarse como factores de riesgo para el padecimiento de la enfermedad. Además, las personas con DM1 son propensas a sufrir otras enfermedades autoinmunes que afectan al tiroides (enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto), el estómago (gastritis crónica atrófica con o sin anemia perniciosa), las glándulas suprarrenales (enfermedad de Addison) y la piel (vitiligo), entre otras.

La DM se asocia a una serie de complicaciones agudas como la hipoglucemia (disminución de los niveles de glucosa en sangre, en general, menos de 70 mg/dl), la hiperglucemia (aumento de los niveles de glucosa en sangre, en general, por encima de 200 mg/dl) o la cetoacidosis (acumulación en sangre de cuerpos cetónicos debido a la carencia de insulina), así como otras complicaciones a largo plazo (e.g., retinopatía diabética, nefropatía, polineuropatía diabética, complicaciones macrovasculares). De cara a evitar la aparición de estas complicaciones se hace necesaria la determinación de los niveles de glucosa en sangre. La auto-monitorización de la glucosa en sangre capilar (AMGS) realizada por el propio paciente le permite evaluar su respuesta al tratamiento de forma individual, ajustando su terapia nutricional, actividad física y de medicación, principalmente insulinas prandiales y lentas.

En la actualidad se han desarrollado sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG) que miden los niveles de glucosa en el fluido intersticial del tejido celular subcutáneo. La monitorización continua de la glucosa a lo largo del día mediante este sistema puede prevenir los periodos de hipo e hiperglucemias, frente al sistema tradicional de AMGS. Con este método no sólo se alerta al paciente de las fluctuaciones de sus niveles de glucosa, sino que facilita una rápida y eficiente actuación mediante una administración más precisa de la insulina que se necesita.

Existen al menos dos modalidades de medición continua: a) los sistemas de monitorización continua en tiempo real (SMCG-TR) y b) los sistemas de monitorización flash. Los primeros dan una lectura directa a un transmisor con trazados de perfil en tiempo real y de 24 horas y permiten, entre otras, la existencia de alarmas de límite de glucosa alta o baja e incluso algunos sistemas alarmas predictivas cuando la glucemia intersticial sube o baja a una determinada tasa de cambio. Entre ellos se encuentra el sensor Enlite de Medtronic® y el sensor Dexcom®, con sus versiones de lectura en monitor y en pantalla de infusor subcutáneo de insulina; ambos requieren calibración diaria mediante controles de glucemia en sangre capilar. Por otra parte, los sistemas de monitorización flash dan una lectura continua y el trazado de las últimas 8 horas de glucosa siempre y cuando la persona acerque el receptor al sensor. No cuentan con la posibilidad de alarmas y en esta modalidad se encuentra el sistema FreeStyle Libre®, que ya viene calibrado de fábrica y, por tanto, no requiere calibración con glucemias capilares.

Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias se centrará en la evaluación de la efectividad, seguridad y coste-efectividad de los sistemas de monitorización flash, dado que en un informe previo ya ha sido revisada la efectividad, seguridad y la relación coste-efectividad y coste-utilidad de los SMCG-TR (desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español), frente a la auto-monitorización tradicional, en personas con DM1 y DM2.

Para los pacientes, estos nuevos sistemas podrían reducir casi en su totalidad la AMGS, medición de la glucosa mediante múltiples autopunciones produce dolor y otras complicaciones. Además, el aumento de información puede facilitar el empoderamiento en el automanejo de la enfermedad.

Según algunos estudios recientes y el informe del grupo de trabajo del sistema flash de monitorización de glucosa impulsado por la Alianza General de Pacientes, esta tecnología podría ser especialmente útil en pacientes tratados con múltiples dosis de insulina (MDI), para la

reducción de la falta de adherencia al tratamiento por dolor asociado a la realización de la punción necesaria para los autoanálisis, monitorización durante la actividad física o alimentación y para facilitar la comunicación entre profesionales sanitarios y pacientes.

Es necesario conocer si la evidencia científica disponible avala la seguridad, eficacia y coste-efectividad de este sistema flash de medición de glucosa intersticial respecto a las alternativas existentes, con el fin de sustentar la decisión de su inclusión o no en la Cartera Básica de Servicios del SNS.

Objetivos

El objetivo de este informe es identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la efectividad, seguridad, coste-efectividad e impacto presupuestario del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) frente a la auto-monitorización de glucemia capilar tradicional, en pacientes con DM1 y DM2.

Metodología

Seguridad y efectividad

Se consultaron las bases de datos electrónicas Medline, PreMedline, Embase, Cochrane Central y Revisiones Sistemáticas y Web of Science hasta junio de 2016 para llevar a cabo una revisión sistemática (RS) de estudios primarios (ensayos controlados aleatorizados) y secundarios (RS con metanálisis).

Se incluyeron RS con metanálisis (MA) que evaluaran la efectividad y seguridad del sistema flash de monitorización de glucosa FreeStyle Libre® para la DM1 y DM2, ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evaluaran la efectividad y seguridad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la DM1 y DM2 y también se consideraron las guías de práctica clínica (GPC) y otros informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS).

Se incluyeron estudios con pacientes adultos, adolescentes y niños diagnosticados mediante los criterios estándar con DM1 o DM2 en atención ambulatoria, en los que el grupo de intervención utilizara el sistema flash de monitorización de glucosa intersticial (FreeStyle Libre®) y el grupo control realizara la AMGS capilar u otros SMCG-TR.

El riesgo de sesgo de los estudios primarios se evaluó usando la herramienta de la Colaboración Cochrane. La calidad global de la evidencia para cada variable de resultado se valoró mediante el sistema GRADE, con el objetivo de explorar los valores y preferencias de los pacientes en cuanto a la intervención y su comparación, para ayudar a establecer el grado de las posibles recomendaciones, por lo que se buscó específicamente información sobre la aceptabilidad y preferencias de los pacientes en relación con la tecnología evaluada en los ECA incluidos.

Evaluación económica

Se realizó una RS de las evaluaciones económicas del Sistema FreeStyle Libre® frente al sistema de AMGS para la monitorización de glucosa en pacientes con DM. Las estrategias de búsqueda fueron las mismas aplicadas para la revisión de la efectividad y seguridad. Se incluyeron evaluaciones económicas completas, es decir, aquellas en las que se comparan tanto costes como resultados de al menos dos alternativas. Se incluyeron tanto evaluaciones económicas desarrolladas en paralelo a ensayos clínicos como modelos económicos.

Se llevó a cabo una valoración crítica, de acuerdo a la Guía de Evaluación Económica (GEE) y a la Guía de Impacto Presupuestario (GIP), de un estudio de evaluación económica así como de un estudio de impacto presupuestario desarrollada por la industria promotora, de una alternativa para la monitorización de glucosa, el Sistema FreeStyle Libre® frente a la AMGS realizada por el propio paciente para personas con DM1 y DM2. La valoración crítica aborda las cuestiones fundamentales tanto para la realización de una evaluación económica como de un impacto presupuestario, con el objetivo de poder emitir una recomendación sobre la fiabilidad de ambos estudios para la toma de decisión sobre la financiación del Sistema FreeStyle Libre® por parte del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Resultados

Seguridad y efectividad

Diabetes Mellitus tipo 1

En un reciente estudio controlado aleatorizado sobre el sistema flash en personas con DM1 se encontró que no hubo diferencias significativas en

el número de pacientes que sufrieron EAs graves, 5 (4.2%) en el grupo de intervención (GI) y 4 (3.3%) en el grupo control (GC) (riesgo relativo (RR) = 1.27, intervalo de confianza (IC) 95%: 0.33, 4.86). El número total de eventos fue de 5 en cada grupo; ninguno de ellos se consideró relacionado con el dispositivo. El número de pacientes que padecieron EAs en general fue de 62 (52%) en el GI y 60 (50%) en el GC; la diferencia no fue significativa (RR = 1.04, IC 95%: 0.81, 1.34). En el GI, estos EAs fueron debidos al sistema flash en 10 pacientes (8.4% del total).

En referencia a la reducción de los eventos de hipoglucemia grave (evento que requiere atención de otra persona), a los 6 meses, 2 pacientes en el GI (1.7%) y 3 en el GC (2.5%) presentaron eventos de hipoglucemia grave, diferencia no significativa (RR = 0.67, IC 95%: 0.11, 3.95). No hubo diferencias significativas entre GI y GC en la reducción de los niveles de HbA1c (d.m. = 0.00%, IC 95%: -0.11, 0.12). En el tiempo en hipoglucemia bioquímica (<70 mg/dL), a los 6 meses el grupo experimental mostró una diferencia estadísticamente significativa frente al grupo control en la reducción del número de horas al día por debajo de los 70 mg/dL (diferencia de media (d.m.) = -1.24; IC 95%: -1.71, -0.77), lo que supone una disminución del 38%. En el resto de medidas relacionadas con la hipoglucemia bioquímica, como el número de hipoglucemias leves al día, así como hipoglucemias nocturnas, los resultados a 6 meses fueron también significativamente favorables al GI. Con respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, se obtuvieron diferencias significativas a favor del GI en dos subescalas del DTSQ: “satisfacción total” (d.m. = 6.1, IC 95%: 4.45, 7.75) y “frecuencia percibida de hiperglucemia” (d.m. = -1.0, IC 95%: -1.43, -0.57), que representan tamaños del efecto de 0.94 y 0.59, respectivamente.

Evaluación económica

La búsqueda electrónica no permitió identificar evaluaciones económicas publicadas.

Por su parte, Abbott Diabetes Care aportó al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), durante el proceso de elaboración del informe, una evaluación económica y un análisis de impacto presupuestario para esta tecnología en el SNS. Ambos estudios fueron realizados por Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia S.L. (PORIB) para Abbott Diabetes Care. Además, facilitó acceso restringido tanto al modelo de evaluación económica implementado con un software específico y con acceso online, como a la implementación del modelo de impacto presupuestario en archivo Excel. Posteriormente,

y sobrepasando el tiempo establecido para la fase de alegaciones, la industria aportó un nuevo informe con aclaraciones y modificaciones a la luz de las limitaciones previamente identificadas durante la valoración crítica efectuada por SESCO sobre el material inicial entregado por Abbott Diabetes Care. Este nuevo informe fue realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETeS) de la Universidad Francisco de Vitoria.

La evaluación económica lleva a cabo un análisis coste-efectividad del Sistema FreeStyle Libre frente a AMGS, ambos con insulina, para la monitorización de glucosa en pacientes con DM1 y DM2 con MDI, frente a la AMGS, considerada actualmente como estrategia estándar. El diseño del modelo está basado en el CORE Diabetes Model (CDM), adaptándolo al contexto español como modelo de progresión de la DM1 y DM2. El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS. Por este motivo, sólo se incluyen en el análisis los costes directos sanitarios. El horizonte temporal analizado comprendió 40 y 50 años para DM1 y DM2 respectivamente, considerando ciclos anuales. Los resultados de la evaluación económica, que consideran el umbral comúnmente aceptado y utilizado en España de 30.000 € por AVAC, consideran que el Sistema FreeStyle Libre® es una intervención coste-efectiva en el control de la glucosa y prevención de hipoglucemias, tanto en pacientes con DM1 y DM2 tratados con MDI.

Los resultados del estudio de evaluación económica cedido por Abbott presentan áreas de incertidumbre y limitaciones asociadas al uso de determinados inputs relevantes del modelo, y la ausencia de un análisis de sensibilidad. A pesar de que la documentación aportada en el proceso de alegaciones supera algunas de ellas a la vez que aporta un análisis de sensibilidad *de novo*, el estudio sigue presentando incertidumbres y limitaciones. Además, el análisis de sensibilidad no se implementa correctamente en todas sus acepciones, y no es lo suficientemente completo. Esto implica que los resultados deben ser interpretados con cautela para emitir alguna recomendación sobre el uso del Sistema FreeStyle Libre® en pacientes con DM. Por su parte, a pesar de algunas limitaciones, se informa de manera suficiente sobre el impacto presupuestario del uso del Sistema FreeStyle Libre® en pacientes con DM.

Conclusiones

Efectividad y seguridad

- Existe escasa evidencia científica sobre la seguridad y efectividad del Sistema FreeStyle Libre®, basada exclusivamente en dos ECAs financiados por la industria (uno recientemente publicado con pacientes con DM1 y el otro, con pacientes con DM2, no publicado en el momento de emitir este informe de evaluación de tecnologías sanitarias).
- La evidencia existente sobre la seguridad del Sistema FreeStyle Libre®, en comparación con la monitorización tradicional, es de baja calidad. Sin embargo, no se ha observado ningún evento adverso grave que pueda ser atribuido al dispositivo y la investigación previa sobre sistemas de monitorización continua de glucosa muestra que se trata de dispositivos seguros que en general tan solo producen EAs leves en la zona de inserción del sensor. En cualquier caso, la recomendación de su uso debería acompañarse de una explicación detallada al paciente con DM sobre sus posibles efectos adversos y su balance riesgo/beneficios, en un marco de toma de decisiones compartida.
- La evidencia existente sobre la efectividad del dispositivo para disminuir la tasa de hipoglucemias graves en pacientes con DM1 es de baja calidad. Sin embargo, existe evidencia de calidad moderada de que el dispositivo es más efectivo que la monitorización tradicional para reducir los eventos y el tiempo transcurrido en hipoglucemia bioquímica (definida según distintos umbrales), tanto durante el día como durante la noche, en pacientes con DM1 con los niveles de HbA1c controlados (<7.5%).
- Existe evidencia de calidad moderada de que dichas mejoras ocurren sin que se produzca un empeoramiento de los niveles de HbA1c.
- Existe evidencia de baja calidad de que el uso de dispositivo aumenta los niveles de satisfacción de los pacientes con el tratamiento.

Evaluación económica

- La búsqueda electrónica no permitió identificar evaluaciones económicas publicadas.
- Los resultados del estudio de evaluación económica cedido por Abbott presentan áreas de incertidumbre y limitaciones asociadas al uso de determinados inputs relevantes del modelo, y la ausencia de un análisis de sensibilidad. A pesar que la documentación aportada en el proceso de alegaciones supera algunas de ellas a la vez que aporta un análisis de sensibilidad *de novo*, el estudio sigue presentando incertidumbres y limitaciones, a la vez que el análisis de sensibilidad no se implementa correctamente en todas sus acepciones, y no es lo suficientemente completo e informante. Esto implica que los resultados deben ser interpretados con cautela para emitir alguna recomendación sobre el uso del Sistema FreeStyle Libre® en pacientes con DM. Por su parte, a pesar de algunas limitaciones, se informa de manera suficiente sobre el impacto presupuestario del uso del Sistema FreeStyle Libre® en pacientes con DM.

Recomendaciones

- A partir de la evidencia evaluada, se realiza una recomendación condicionada a favor del uso del Sistema FreeStyle Libre® para pacientes con DM1 con los niveles de HbA1c controlados (<7.5%) y con una buena adherencia previa en el uso de la automonitorización de glucosa en sangre.
- Se requiere disponer de mayor evidencia científica sobre la efectividad y coste-efectividad del Sistema FreeStyle Libre® antes de hacer alguna recomendación fuerte.
- Se requiere una evaluación económica que aporte mayor robustez ante la incertidumbre de los parámetros utilizados a través de un análisis de sensibilidad más amplio y completo antes de hacer alguna recomendación fuerte.

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 a continuous health care and the 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 accounts for 5-10% of cases of diabetes.

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. In addition, people with DM1 are prone to other autoimmune diseases affecting the thyroid (Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis), stomach (chronic atrophic gastritis with or without pernicious anemia), adrenal glands (Addison's disease), and Skin (vitiligo), among others.

The DM is associated with a series of acute complications including hypoglycemia (decrease of them levels of glucose in blood, in general, less than 70 mg/dl), hyperglycemia (increase of them levels of glucose in blood, in general, above 200 mg/dl) or the Ketoacidosis (accumulation in blood of bodies ketone due to the lack of insulin), as well as other complications to long term (e.g., retinopathy diabetic, nephropathy, polyneuropathy diabetic, complications macrovascular). 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 in the dose of prandial insulin.

Currently some devices have been developed to control glucose levels, such as the of continuous real time glucose monitoring systems (CGMS-RT), that measure 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 self-monitoring blood glucose systems (SMBG). This system

not only alert the patient from fluctuations in their blood glucose levels, but facilitates quick and efficient performance through more accurate insulin administration.

There are at least two modes of measurement continuous: a) systems of monitoring continuous in time real (SMCG-TR) and b) systems of monitoring flash. The first gives a direct reading to a transmitter with profile paths in real time and 24 hours, and allow, among other things, limit of high or low glucose alarms and even some systems predictive alarm though blood glucose intrsticial up or down to a certain exchange rate. Among them is found the sensor Enlite of Medtronic® and the sensor Dexcom®, with its read-in and monitor versions and in screen of infusor subcutaneous of insulin; both require calibration daily by control of blood glucose in blood capillary. On the other hand, monitoring flash systems provide a continuous reading and the layout of the last 8 hours of glucose provided the person approaches the receiver to the sensor. They do not have the possibility of alarms, and in this mode is the FreeStyle Libre® system, which is already calibrated at the factory and therefore does not require calibration with capillary glycemia.

This 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 and Cost-utility of the SMCG-TR (from the perspective of the Spanish National Health System), compared to traditional self-monitoring in people with DM1 and DM2.

According to some recent studies and the report of the Working Group on the Glucose Monitoring System powered by the General Patient Alliance, this technology could be especially useful in patients treated with multiple doses of insulin (MDI) for the reduction of the lack adherence to pain treatment associated with puncture required for self-analysis, monitoring during physical activity or feeding and to facilitate communication between health professionals and patients.

It is necessary to know if the available scientific evidence supports the safety, efficacy and cost-effectiveness of this flash interstitial glucose measurement system with respect to the existing alternatives, in order to support the decision whether or not to include them in the Basic Services Portfolio of the NHS

Objectives

The objective of this report is to identify, evaluate and synthesize the available scientific knowledge on the effectiveness, safety, cost-

effectiveness and budget impact Flash glucose monitoring system in interstitial fluid (FreeStyle Libre®) versus traditional self-monitoring, in patients with DM1 and DM2.

Method

Effectiveness and safety

Electronic databases Medline, PREMEDLINE, Embase, Cochrane Central and Systematic Reviews and Web of Science to June 2016 were consulted to carry out a systematic review (SR) of secondary primary studies (randomized controlled trials) and (RS with meta-analysis).

Systematic reviews (SR) with meta-analysis (MA) were included evaluating the effectiveness and safety of flash glucose monitoring FreeStyle Libre® system for DM1 and DM2, randomized controlled trials (RCT) evaluating the effectiveness and safety of the flash system glucose monitoring interstitial fluid (FreeStyle Libre®) for DM1 and DM2 and clinical practice guidelines (CPG) and other reports of health technology assessment (HTA) were also considered.

Studies with adults, adolescents and children diagnosed using the standard criteria with DM1 or DM2 were included in outpatient care, the intervention group used the flash glucose monitoring system in interstitial fluid (FreeStyle Libre®) and the control group perform SMBG capillary or other CGMS-TR.

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, with the aim of exploring the values and preferences of patients about the intervention and comparison, to help establish the grade of the possible recommendations, so information on the acceptability and patient preferences regarding technology evaluated in the included RCTs was sought.

Economic evaluation

An RS of the economic evaluations of FreeStyle Libre® system was carried out against the AMGS system for the monitoring of glucose in patients with DM. The search strategies were the same applied for the review of effectiveness and safety. Comprehensive economic assessments were included, ie those in which both costs and results of at least two alternatives are compared. Both economic evaluations developed parallel to clinical trials and economic models were included.

A critical assessment was carried out, according to the Economic Assessment Guide (EAG) and the Budget Impact Guideline (BIG), of an economic evaluation study as well as a budget impact study carried out by the promoter industry, an alternative for glucose monitoring, the FreeStyle Libre® system against the WMSG performed by the patient himself for people with DM1 and DM2. The critical appraisal addresses the fundamental issues for both economic evaluation and budget impact which allow to issue a recommendation on the reliability of both studies for decision making on the financing of the FreeStyle Libre® by the National Health System (SNS).

Results

Effectiveness and safety

Type-1 Diabetes Mellitus

In a recent study controlled randomized on the system flash in people with DM1 is found that no significant differences were obtained in the number of patients who suffered AEs severe, 5 (4.2%) in the intervention group (IG) and 4 (3.3%) in the control group (CG) (relative risk (RR) = 1.27, range confidence (CI) 95%: 0.33, 4.86). The total number of events was 5 in each group and none were considered related to the device.

The number of patients who suffered AEs was 62 (52%) in IG and 60 (50%) in the CG; the difference was not significant (RR = 1.04, 95% CI: 0.81, 1.34). In the IG, these AEs were dropped to flash system in 10 patients (8.4% of total).

In the reduction of severe hypoglycemia events (where is requiring attention from another person), at 6 months 2 patients in IG (1.7%) and 3 in the CG (2.5%) had events hypoglycemic, no significant differences. No significant differences between IG and CG in reducing levels of HbA1c (m.d. = 0.00%; 95% CI -0.11 to 0.12). At the time biochemical hypoglycemia (<70 mg/dL), at 6 months the IG showed a statistically significant difference versus CG in reducing the number of hours per day below 70 mg/dL (group difference average (m.d. = -1.24, 95% CI: -1.71, -0.77), representing a decrease of 38%. In other measures related to biochemical hypoglycemia, the results at 6 months it was also significantly favorable to IG. With respect to the quality of life related to health, were obtained significant differences in favor of GI into two subscales DTSQ: "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.

Economic evaluation

The electronic search has not found published economic evaluations.

Abbott Diabetes Care provided to Health Technology Assessment Unit of Canary Islands (SESCS), during the process of preparing the report, an economic evaluation and a budget impact analysis for this technology in the NHS. Both studies were conducted by Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia S.L. (PORIB) for Abbott Diabetes Care. In addition, Abbott provided restricted access to both the economic evaluation model implemented with specific software and with online access, and to the implementation of the budget impact model in Excel file. Subsequently, and beyond the time set for the allegations phase, the Abbott provided a new report with clarifications and modifications in the light of the limitations previously identified during the SESCO critical assessment of the initial material delivered by Abbott Diabetes Care. This new report was made by the Health Technologies Assessment Unit (UETeS) of the Francisco de Vitoria University.

The economic evaluation carries out a cost-effectiveness analysis of the FreeStyle Libre® against SMBG, both with insulin, for the monitoring of glucose in type-1 and type-2 DM patients with MDI versus SMBG, currently considered as a standard strategy.

The model design is based on the CORE Diabetes Model (CDM), adapted to the Spanish context as a model for type-1 and type-2 DM progression. The analysis was performed from the perspective of the NHS. For this reason, only direct health costs are included in the analysis. The time horizon comprised 40 and 50 years for type-1 and type-2 DM, respectively, considering annual cycles. The results of the economic evaluation, which consider the threshold of 30,000€ per QALY, consider that the FreeStyle Libre® is a cost-effective intervention in the control of glucose and prevention of hypoglycemia events, for both type-1 and type-2 DM patients treated with MDI.

The results of the economic evaluation study provided by Abbott present areas of uncertainty and limitations associated with the use of certain relevant inputs of the model, and the absence of a sensitivity analysis.

Although the documentation provided in the claims process outweighs some of them while providing a *de novo* sensitivity analysis,

the study continues to present uncertainties and limitations, while the sensitivity analysis is not implemented correctly in all its meanings, and is not complete enough and informant. This implies that the results should be interpreted with caution to issue some recommendations on the use of the FreeStyle Libre® system in patients with DM. For its part, despite some limitations, the budgetary impact of using the FreeStyle Libre® system in patients with DM is sufficiently reported.

Conclusions

Effectiveness and safety

- There is limited scientific evidence on the safety and effectiveness of FreeStyle Libre® System, based exclusively on two industry-funded RCTs (One recently published with patients with DM1 and the other with patients with DM2, not published at the time of issuing this evaluation report on health technologies).
- 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 the previous research on systems of continuous glucose monitoring shows that it is safe devices generally only produce AEs mild in the insertion of the sensor. In any case, the recommendation of its use would have to be accompanied by a detailed explanation to the patient with DM over its potential adverse effects and risk/benefits, in a framework of shared decision making.
- The existing evidence on the effectiveness of the device to decrease the rate of severe hypoglycemia in patients with DM1 is of poor quality. However, there is evidence of moderate quality that the device is more effective than traditional monitoring to reduce events and time elapsed in biochemical hypoglycemia (defined according to different thresholds), both during the day and at night, in patients with DM1 With controlled HbA1c levels (<7.5%).
- There is moderate quality evidence that such improvements happen without a worsening of HbA1c levels.
- There is low quality evidence that the use of device increases levels of patient satisfaction with treatment.

Economic evaluation

- The electronic search has not found published economic evaluations.
- The results of the economic evaluation study provided by Abbott present areas of uncertainty and limitations associated with the use of certain relevant inputs of the model, and the absence of a sensitivity analysis. Although the documentation provided in the claims process outweighs some of them while providing a de novo sensitivity analysis, the study continues to present uncertainties and limitations, while the sensitivity analysis is not implemented correctly in all its meanings, and is not complete enough and informant. This implies that the results should be interpreted with caution to issue some recommendations on the use of the FreeStyle Libre® System in patients with DM. For its part, despite some limitations, the budgetary impact of using the FreeStyle Libre® System in patients with DM is sufficiently reported.

Recommendations

- Based on the evaluated evidence, a conditional recommendation is made in favor of the use of the FreeStyle Libre® System for patients with DM1 with controlled HbA1c levels (<7.5%), and with a good prior adherence in the use of self-monitoring glucose in blood.
- Is necessary to have more scientific evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of the FreeStyle Libre® System before making any strong recommendation.
- An economic evaluation that provides greater robustness due to the uncertainty of the parameters used through a broader and more comprehensive sensitivity analysis is required before making any strong recommendation.

I. Introducción

I.1. Descripción del problema de salud y uso de la tecnología

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica, con un gran impacto tanto a nivel social como económico, que pertenece al grupo de las enfermedades metabólicas y que se caracteriza por la presencia de niveles anormalmente elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) debido a defectos en la producción y/o acción de la insulina, lo que hace necesaria la atención médica de forma continua y la aplicación de estrategias que reduzcan los riesgos y desarrollo de complicaciones propias de la enfermedad [1,2].

La DM se clasifica en cuatro categorías: La DM tipo 1 (DM1), se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas produciendo un déficit total de insulina y afecta principalmente a niños y adolescentes, que son dependientes de la administración de insulina. Representa el 5-10% de los casos de diabetes y aunque su origen es autoinmune, algunos factores ambientales aún no definidos podrían considerarse como factores de riesgo para el padecimiento de la enfermedad. Además, las personas con DM1 son propensas a sufrir otras enfermedades autoinmunes que afectan al tiroides (enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto), el estómago (gastritis crónica atrófica con o sin anemia perniciosa), las glándulas suprarrenales (enfermedad de Addison) y la piel (vitíligo), entre otras.

La DM tipo 2 (DM2), se relaciona con un déficit de insulina e insulinoresistencia y representa el 90-95% de los casos de diabetes. Afecta principalmente a personas mayores de 30 años y el tratamiento primario de elección no es la insulina. Al menos en las fases iniciales, en la DM2 los niveles de glucosa pueden ser controlados con la modificación de hábitos de vida o con la administración de agentes orales (AOs) para el tratamiento de la diabetes. El riesgo de sufrir DM2 aumenta con la edad, la obesidad y la inactividad física afectando mayormente a personas con hipertensión arterial e hiperlipidemia.

Otras dos modalidades de la enfermedad son la diabetes gestacional y diabetes secundaria debida a otras enfermedades o inducida por tratamientos farmacológicos [3,4].

En España, la prevalencia de la diabetes se sitúa en torno al 12-14%, aumentando con la edad, en el sexo masculino y con la presencia

de otros factores de riesgo como hipertensión arterial, nivel elevado de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL, obesidad abdominal, antecedentes familiares de diabetes de primer y segundo grado, y bajo nivel de estudios [5].

La DM se asocia a una serie de complicaciones agudas como la hipoglucemia (disminución de los niveles de glucosa en sangre, en general, menos de 70 mg/dl), la hiperglucemia (aumento de los niveles de glucosa en sangre, en general, por encima de 200 mg/dl) o la cetoacidosis (acumulación en sangre de cuerpos cetónicos debido a la carencia de insulina), así como otras complicaciones a largo plazo (p.e., retinopatía diabética, nefropatía, polineuropatía diabética, complicaciones macrovasculares). De cara a evitar la aparición de estas complicaciones se hace necesaria la determinación de los niveles de glucosa en sangre. La auto-monitorización de la glucosa en sangre capilar (AMGS) realizada por el propio paciente le permite evaluar su respuesta al tratamiento de forma individual, ajustando su terapia nutricional, actividad física y de medicación, principalmente insulinas prandiales y lentas [3].

Sin embargo, en pacientes que tienen que realizar autoanálisis de glucosa frecuentes cada día, el dolor que se asocia al pinchazo de los dedos es una de las razones principales para el no cumplimiento de las pautas según el tipo de tratamiento. En un estudio realizado con 339 pacientes el 63% de los mismos refirió saltarse el autoanálisis de glucosa debido a lo invasivo de la técnica, al dolor asociado al pinchazo, así como otras consecuencias (cicatrización, pérdida de sensibilidad, formación de callos) lo que impactó negativamente sobre el control metabólico [6,7].

En la actualidad se han desarrollado sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG) que miden los niveles de glucosa en el fluido intersticial del tejido celular subcutáneo. La monitorización continua de la glucosa a lo largo del día mediante este sistema puede prevenir los periodos de hipo e hiperglucemias, frente al sistema tradicional de AMGS. Con este método no sólo se alerta al paciente de las fluctuaciones de sus niveles de glucosa, sino que facilita una rápida y eficiente actuación mediante una administración más precisa de la insulina que se necesita [8].

Sin embargo, hay que tener en cuenta que aún cuando la evaluación de los niveles de glucosa en líquido intersticial se correlaciona con la glucemia plasmática, éstos no tienen necesariamente el mismo valor. En general, cuando el nivel de glucosa en sangre se encuentra estable durante mucho tiempo coincide con los

niveles de glucosa en líquido intersticial, pero cuando hay fluctuaciones rápidas de la glucosa en sangre (por aumento o descenso) las diferencias entre glucosa en sangre capilar y tejido intersticial se acentúan y por tanto dichas mediciones pueden diferir en mayor grado. Esto no significa que el medidor de glucosa intersticial sea inexacto, sino que cada uno mide cosas distintas.

Los SMCG se catalogan como tecnologías mínimamente invasivas, ya que a pesar de que comprometen la barrera de la piel, no penetran en los vasos sanguíneos. Estos dispositivos proporcionan información sobre los niveles de glucosa de manera sencilla e indolora, permitiendo así una monitorización más frecuente por parte del paciente, contribuyendo así a un mejor ajuste de la dosis de insulina necesaria para optimizar su propio control metabólico, favoreciendo el empoderamiento personal y control del paciente, lo que se traduce en una mayor adherencia al tratamiento, lo que podría favorecer la reducción de complicaciones agudas y crónicas de esta enfermedad a corto y largo plazo [9].

Existen al menos dos modalidades de medición continua: a) los sistemas de monitorización continua en tiempo real (SMCG-TR) y b) los sistemas de monitorización flash. Los primeros dan una lectura directa a un transmisor con trazados de perfil en tiempo real y de 24 horas y permiten, entre otras, la existencia de alarmas de límite de glucosa alta o baja e incluso algunos sistemas de alarmas predictivas cuando la glucemia intersticial sube o baja a una determinada tasa de cambio. Entre ellos se encuentra el sensor Enlite de Medtronic® y el sensor Dexcom®, con sus versiones de lectura en monitor y en pantalla de infusor subcutáneo de insulina; ambos requieren calibración diaria mediante controles de glucemia en sangre capilar. Por otra parte, los sistemas de monitorización flash dan una lectura continua y el trazado de las últimas 8 horas de glucosa siempre y cuando la persona acerque el receptor al sensor¹. No cuentan con la posibilidad de alarmas, y en esta modalidad se encuentra el sistema FreeStyle Libre®, que ya viene calibrado de fábrica y por tanto no requiere calibración con glucemias capilares² (Anexo 1). Ambos tipos de sistema permiten una lectura retrospectiva de días, semanas y meses al descargar dichos dispositivos en un ordenador, que podrían ser de utilidad para la persona que los

¹ El lector puede capturar los datos del sensor cuando está situado a entre 1cm y 4cm del sensor.

² No obstante, será necesario realizar una prueba de punción digital con un sistema de control de glucosa en sangre cuando los niveles de glucosa cambien rápidamente, si los niveles de glucosa en líquido intersticial no reflejan con exactitud los niveles de glucosa en sangre, si el sistema informa de hipoglucemia o hipoglucemia inminente, o si los síntomas no se corresponden con las lecturas del sistema [16].

utiliza, así como para los profesionales sanitarios que le atienden. El dispositivo FreeStyle Libre® lleva integrado el software *Ambulatory Glucose Profile* (AGP), que combina todos los datos de la monitorización continua de glucosa de días o semanas en periodos únicos de 24 horas y aplica algoritmos matemáticos para ayudar a representar los patrones glucémicos [10]. Este método ha sido recomendado por expertos y se ha sugerido que debería ser incorporado a todos los sistemas de monitorización continua de glucosa [11].

En este informe de evaluación de tecnologías sanitarias nos centraremos en la evaluación de la efectividad, seguridad y coste-efectividad de los sistemas de monitorización flash, dado que en un informe previo ya ha sido revisada la efectividad, seguridad, y la relación coste-efectividad y coste-utilidad de los SMCG-TR (desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español), frente a la auto-monitorización tradicional, en personas con DM1 y DM2 [12].

Según algunos estudios recientes y el informe del grupo de trabajo del sistema flash de monitorización de glucosa impulsado por la Alianza General de Pacientes [9,13–15], esta tecnología podría reducir las medidas de hipoglucemia, el número de episodios y tiempo en hipoglucemia, y podría ser especialmente útil en las siguientes condiciones y perfiles de pacientes:

- Pacientes tratados con múltiples dosis de insulina (MDI), dado que el elevado número de pinchazos al día supone una de las principales causas que influyen en el incumplimiento terapéutico y optimización del control metabólico. La obtención de valores de glucosa, de manera sencilla e indolora, le permitiría al paciente disponer de más datos sobre su perfil glucémico y podría realizar un mejor ajuste de las dosis de insulina necesarias para optimizar su propio control metabólico, pudiendo reducir así las complicaciones agudas a corto plazo y las crónicas a largo plazo.
- Monitorización durante la actividad física o alimentación, dotando al paciente de un mayor autocontrol de su enfermedad y de autonomía para la toma de decisiones.
- Facilitar la comunicación entre profesionales sanitarios y pacientes en el objetivo común de optimizar el control metabólico, al compartir información y conocimiento, mejorando el proceso de toma de decisiones y favoreciendo un modelo de atención centrado en el cuidado, la autonomía y la corresponsabilidad de los pacientes.

Se ha sugerido incluso que un mayor autocontrol de la enfermedad y una mayor autonomía en la toma de decisiones por parte de los

pacientes podría traducirse en una mejor adherencia y una reducción de la carga asistencial, al disminuir las consultas médicas y visitas hospitalarias, lo que a su vez podría suponer un ahorro para el sistema sanitario, a nivel económico y de recursos humanos [9]. No obstante, y a pesar de los avances tecnológicos en los sistemas de autodeterminación de la glucosa en las últimas décadas en cuanto a rapidez y precisión en la muestra de los niveles de glucosa, no hay que despreciar el elevado coste que conlleva el uso de forma generalizada de los SMCG [1,8,12]. Asimismo, el coste-efectividad de los mismos está aún por determinar, a pesar de que algunos análisis preliminares apuntan a que el uso a largo plazo de estos dispositivos pueden ser beneficiosos en pacientes con DM1 con MDI [8,11,12].

En este sentido es necesario conocer si la evidencia científica disponible avala la seguridad, eficacia y coste-efectividad de este sistema flash de medición de glucosa respecto a las alternativas existentes, con el fin de sustentar la decisión de su inclusión o no en la Cartera Básica de Servicios del SNS.

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

El sistema flash de monitorización de glucosa FreeStyle Libre® (Abbott Laboratories, S.A.) está indicado para medir las concentraciones de glucosa en el líquido intersticial en personas con DM a partir de los 4 años de edad, que son tratados con MDI. La indicación para niños (de 4 años a 17 años de edad) está limitada a la supervisión de un cuidador mayor de 18 años, quién será responsable de controlar o ayudar al niño a utilizar e interpretar las lecturas del FreeStyle Libre® [16].

El sistema está diseñado para la autogestión de la DM y para utilizarse en sustitución de las pruebas de glucosa capilar realizados en el ámbito del autocontrol de la enfermedad, salvo cuando los niveles de glucosa cambien rápidamente, los niveles de glucosa en líquido intersticial no reflejan con exactitud los niveles de glucosa en sangre, el sistema informa de hipoglucemia o hipoglucemia inminente, o si los síntomas no se corresponden con las lecturas del sistema [16].

Los pacientes no tienen que pincharse rutinariamente sus dedos, como sucede con los sistemas de AMGS, ni llevar un receptor en todo momento, como ocurre con la SMCG-TR. El sistema flash de monitorización de glucosa FreeStyle Libre® se compone de un kit del sensor y un kit del receptor (Anexo 1):

- El kit del sensor incluye un paquete y aplicador del sensor, una toallita con alcohol y un prospecto con el producto. El sensor (35mm de diámetro y 5mm de altura) se aplica en la parte posterior del brazo, con un dispositivo desechable denominado aplicador. Cuando se aplica el sensor, se inserta un filamento esterilizado, fino y flexible justo por debajo de la piel y se mantiene en su posición con una pequeña almohadilla adhesiva. El sensor mide y almacena lecturas de glucosa mientras lo lleva puesto en el cuerpo durante el día y la noche, no requiere calibración y su vida útil es de 14 días, durante los que se va capturando automáticamente los valores de glucosa. El sensor mide la glucosa cuatro veces por minuto y realiza una media de esas mediciones.
- El kit del lector incluye un lector FreeStyle Libre®, un cable USB, un adaptador de alimentación, un manual de usuario y una guía rápida de inicio. El lector consiste en un pequeño dispositivo electrónico (95mm x 60mm x 16mm) cuya función es la de realizar las lecturas de glucosa del sensor. Para las lecturas, se tiene que realizar un rápido escaneo del sensor de 1 segundo, poniendo el lector sobre la zona donde está el sensor. El lector permite escanear el sensor a través de la ropa. Cuenta con un software que genera informes concisos y facilita el análisis de los datos de glucosa además de la posibilidad de transferir los datos almacenados a un ordenador. El lector puede almacenar unos 90 días de historial de glucosa y las notas que el paciente introduzca sobre actividades que realiza en el momento del escaneo (como tomar insulina, comer alimentos o hacer ejercicio), con el fin de ayudarlo a comprender de qué manera estas actividades influyen en su glucemia intersticial. Al realizar el escaneo se muestra el nivel actual de glucemia, los datos de las últimas 8 horas y una flecha de tendencia indicando si los niveles de glucemia están subiendo, bajando o cambiando lentamente. Además posee un puerto para insertar tiras reactivas reactivas y ser usado como un glucómetro convencional, midiendo la glucemia en sangre capilar (esta función permite calcular bolos insulínicos).

Para poner en funcionamiento el Sistema Flash de monitorización de glucosa FreeStyle Libre® se requiere realizar previamente una serie de pasos. En primer lugar, el sensor se ha de colocar en la parte posterior de un brazo eligiendo para ello una zona libre de cicatrices, lunares, estrías o bultos y que permanezca por lo general sin doblarse ni plegarse durante las actividades cotidianas. Para la adecuada aplicación del sensor, cada dispositivo cuenta con un aplicador el cual

extrae el sensor de su envoltorio y permite la aplicación directa en la piel. Una vez colocado el sensor, el aplicador se desecha.

Una vez colocado el sensor, se enciende el lector y se selecciona *iniciar sensor nuevo* en su pantalla de inicio y se mantiene a menos de 4 cm del sensor esperando un sonido que indique que el sensor se ha activado. Para la comprobación de la glucemia intersticial se selecciona *comprobar glucosa* en la pantalla de inicio del lector, se sostiene el lector sobre el sensor y si el escaneo del sensor ha sido satisfactorio, el lector emite una señal sonora. El lector muestra la lectura de glucosa actual junto con un gráfico de glucosa y una flecha indicando el comportamiento de glucosa (aumento rápido, aumento, cambio lentamente, disminución, disminución rápida). Para la retirada y sustitución del sensor se levanta un borde del adhesivo que mantiene el sensor sujeto a la piel y se desecha el sensor usado.

Para la comprobación de glucemia y cetonemia capilar, el lector cuenta con un medidor integrado al que se le inserta una tira reactiva y, tras obtener una gota de sangre con el dispositivo de punción habitual del paciente, se aplica la sangre en ella. El lector emitirá una señal sonora para indicar que se ha aplicado suficiente sangre, acto seguido los resultados de la glucemia o los cuerpos cetónicos en sangre se muestran en la pantalla del dispositivo. Las determinaciones de glucemia capilar también aparecen registradas en el gráfico de glucosa, marcadas con un asterisco.

Una de las ventajas de este sistema es la posibilidad de visualizar los datos obtenidos en un ordenador. Para ello se requiere el uso de un dispositivo USB (facilitado por el fabricante) y la instalación de un software gratuito, accesible desde la página web oficial desde la que se compran también los sensores y el lector. Una vez descargados, se permite la visualización de los datos históricos del nivel de glucemia en forma de gráficas, diagramas e informes. Éstos pueden ser compartidos con el equipo de salud del paciente.

A nivel europeo, el sistema flash está disponible en Alemania, Francia, Reino Unido, Italia, Holanda y Suecia y tiene una experiencia de comercialización de cerca de un año y medio. La marca CE le fue otorgada en 2014.

En la Tabla 1 se describen las principales características del Sistema Flash de monitorización de glucosa FreeStyle Libre® disponibles y en el Anexo 1 se muestra la ficha técnica.

Tabla 1. Características del sistema flash de monitorización de glucosa (FreeStyle Libre®)

	Sistema Flash de monitorización de glucosa FreeStyle Libre®
Fabricante	Abbott Diabetes Care Ltd.
Vida útil del sensor	14 días
Tamaño del catéter	5 mm
Medición glucemia	Cada minuto
Rango detectado	40–500 mg/dl
Alarmas/Alertas (Máx.-Min. / predictivas)	Sí recordatorios / No
Calibraciones	No necesarias
Almacenamiento	90 días
Marcado CE	CEDEC 1 07 Notified Body: British Standards Institution. Registration N° 0086 EC Certificate: BSI CE 597686
Autorización y disponibilidad en el mercado en España	Abbot Laboratories S.A. informa de que la fecha de comunicación de comercialización y/o puesta en servicio del Sistema Flash de Monitorización de Glucosa FreeStyle Libre® en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) fue 12/08/2014. Número Comunicación: PS/2014/3964
Prestación pública actual en el SNS	No

II. Objetivos

- Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la efectividad, seguridad, coste-efectividad e impacto presupuestario del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) frente a la auto-monitorización de glucemia capilar tradicional, en pacientes con Diabetes Mellitus 1 y 2 (DM1 y DM2).

III. Metodología

III.1. Revisión sistemática de la literatura

III.1.1. Seguridad y efectividad

Para identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico sobre la efectividad y seguridad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) de estudios primarios (ensayos controlados aleatorizados) y secundarios (RS con metanálisis), hasta junio de 2016.

Para ello se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) definición de los objetivos de la RS, 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión, 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios, 4) evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de los estudios, 5) extracción, análisis y síntesis de datos.

III.1.1.1. Criterios de selección de estudios

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: a) RS con metanálisis (MA) que evaluaran la efectividad y seguridad del sistema flash de monitorización de glucosa FreeStyle Libre® para la DM1 y DM2, b) Ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evaluaran la efectividad y seguridad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la DM1 y DM2. También se consideraron las guías de práctica clínica (GPC) y otros informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS).

Se incluyeron estudios con pacientes adultos, adolescentes y niños diagnosticados mediante los criterios estándar con DM1 o DM2 en atención ambulatoria, en los que el grupo de intervención utilizara el sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) y el grupo control realizara la AMGS capilar u otros SMCG-TR.

En la Tabla 2 se describen detalladamente los criterios de selección de los estudios, a partir de las preguntas clínicas estructuradas en formato PICO (del inglés, P: Population / patient; I: Intervention / indicator; C: Comparator / control; O: Outcome):

Tabla 2. Criterios de selección de estudios (seguridad y efectividad)

Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudio	Revisión sistemática (RS) con metanálisis (MA) Ensayos controlados aleatorizados (ECA)	RS sin MA Estudios no originales (revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor, artículos de opinión) Estudios comparativos no aleatorizados, series de casos y casos aislados, estudios ecológicos y cualitativos, resúmenes de congresos
Características de la población	Pacientes adultos, adolescentes y niños diagnosticados mediante los criterios estándar con DM1 o DM2, en atención ambulatoria	Pacientes hospitalizados Mujeres embarazadas
Intervención	Sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®)	Estudios con otros sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real
Comparador	Automonitorización de glucosa en sangre capilar (AMGS) u otros sistemas de monitorización continua de glucemia intersticial en tiempo real. *Es necesario que el grupo control siga el mismo método de administración de insulina que el del grupo de intervención (o, en caso de que se incluyan pacientes que usen distintos métodos, que la tasa de pacientes que usan el mismo método sea similar en ambos grupos)	Método de administración de insulina diferente al del grupo experimental
Medidas de resultado	<u>Seguridad</u> : número de eventos adversos graves, número de eventos adversos totales, abandonos por eventos adversos <u>Efectividad</u> :	

Tabla 2. Criterios de selección de estudios (seguridad y efectividad)

Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
	<ul style="list-style-type: none">- Control glucémico: cambios en la HbA1c; número de episodios de hipoglucemia grave (que requiere asistencia de otra persona, documentada o no documentada por la medida de glucosa en plasma); tiempo en hipoglucemia bioquímica (documentada por la medida de glucosa en plasma); variabilidad glucémica.- Autopercebidos por el paciente: calidad de vida relacionada con la salud y satisfacción del paciente, con medidas validadas específicas o genéricas- Aceptabilidad de la tecnología	
Idioma	Inglés, español	Otros idiomas

III.1.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

En la Tabla 3 se describen las bases de datos electrónicas que fueron consultadas hasta junio de 2016 y en el Anexo 2 se hace explícita la estrategia de búsqueda para identificar las RS y ECA.

Tabla 3. Base de datos electrónicas consultadas

Bases de datos	Período de búsqueda
MEDLINE y PreMedline (OvidSP)	1950 – junio 2016
EMBASE (Elsevier)	1980 – junio 2016
Cochrane Central y Revisiones Sist (Cochrane Library)	1982 – junio 2015
SCI, SSCI (Web of Science)	1956 – junio 2015

Con el objetivo de explorar los valores y preferencias de los pacientes en cuanto a la intervención y su comparación y ayudar a establecer el grado de las posibles recomendaciones de acuerdo a GRADE [17], se buscó específicamente información sobre la aceptabilidad y preferencias de los pacientes en relación con la tecnología evaluada en los ECA incluidos.

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma independiente y en caso de duda y/o desacuerdos entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios del protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores.

La selección de los estudios se realizó a partir de los abstracts recuperados en las bases de datos según los criterios de selección antes citados y previa valoración de la relevancia para esta RS.

A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el abstract) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de la revisión.

Una vez seleccionados los artículos, se extrajeron posibles referencias de interés. El análisis bibliográfico se complementó con la consulta manual de referencias extraídas de los estudios incluidos, siempre que éstas cumplieren los criterios de selección establecidos.

Las búsquedas estructuradas se complementaron con varias búsquedas manuales en las referencias de los documentos seleccionados. El proceso se amplió a otros motores de búsqueda no específicos de ciencias de la salud, como Google®, con el objetivo de localizar literatura gris que pudiera ser relevante. Finalmente, se consultó con expertos para identificar otras posibles publicaciones de interés. Las referencias bibliográficas fueron gestionadas a través del programa Reference Manager 10.

III.1.1.3. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Los artículos y otros productos obtenidos en la búsqueda de la literatura científica fueron valorados críticamente por dos revisores de forma independiente y las discrepancias fueron resueltas por consenso.

El riesgo de sesgo de los estudios primarios se evaluó usando la herramienta de la Colaboración Cochrane [18]. Para ello se consideraron los tipos de sesgo y dominios que se describen en la Tabla 4.

Para el cegamiento (sesgo de realización y sesgo de detección) se evaluó el riesgo de sesgo para los resultados notificados por el paciente y los resultados objetivos por separado. El dominio sobre los datos de

resultados incompletos se valoró considerando los resultados a corto plazo (≤ 3 meses) y a largo plazo (> 3 meses) por separado.

Tabla 4. Principales sesgos y dominios de los estudios primarios

TIPO DE SESGO	DESCRIPCIÓN	DOMINIOS
Sesgo de selección	Diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan	<ul style="list-style-type: none"> • Generación de la secuencia • Ocultación de la asignación
Sesgo de realización	Diferencias sistemáticas entre los grupos en cuanto a la atención que se proporciona o en la exposición a actores diferentes de la intervención de interés	<ul style="list-style-type: none"> • Cegamiento de los participantes y del personal
Sesgo de detección	Diferencias sistemáticas entre los grupos en cómo se determinaron los resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Cegamiento de los evaluadores de resultado
Sesgo de desgaste	Diferencias sistemáticas entre los grupos en los abandonos de un estudio	<ul style="list-style-type: none"> • Datos de resultado Incompletos
Sesgo de notificación	Diferencias sistemáticas entre los hallazgos presentados y no presentados	<ul style="list-style-type: none"> • Notificación selectiva de los resultados

Para cada dominio se calificó como “bajo riesgo de sesgo” cuando el criterio se cumplía y se informaba claramente en el artículo; “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía el criterio y por lo tanto se estimó que el riesgo de sesgo existió; “riesgo incierto de sesgo” cuando en el artículo había elementos que se relacionaban con el dominio evaluado, pero no estaban todos los elementos necesarios para que el riesgo de sesgo haya sido minimizado al máximo o cuando no se ofrecía información suficiente sobre el dominio a evaluar (Anexo 3).

III.1.1.4. Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados los estudios a incluir en la RS, se realizó la extracción de los datos en una hoja/ficha para cada estudio y se clasificó la información en tablas de evidencia. En los resultados se

presentan los estudios primarios que describen la efectividad y seguridad del sistema flash de monitorización de glucosa FreeStyle Libre® para la DM1 y DM2. Para la extracción de datos se contempló tanto la información general como la información específica sobre las características del estudio y las medidas utilizadas para valorar los resultados. Para cada artículo, se tuvieron en cuenta los siguientes datos: estudio y año del estudio, diseño y metodología del estudio, niveles de HbA1c (%), características sociodemográficas y clínicas de los participantes, intervención y frecuencia de uso del sistema flash de monitorización, método de administración de la insulina, adherencia al dispositivo, período de seguimiento y las principales medidas de resultado.

En caso de identificarse más de dos estudios metodológicamente homogéneos se planteó una síntesis cuantitativa (metanálisis), evaluando el riesgo de sesgo publicación mediante la inspección visual del gráfico de embudo.

III.1.2. Coste-efectividad e impacto presupuestario

III.1.2.1. Criterios de selección de estudios

Se incluyeron evaluaciones económicas completas, es decir, aquellas en las que se comparan tanto costes como resultados de, al menos, dos alternativas, y con una razón coste-efectividad incremental (RCEI). Se incluyeron tanto evaluaciones económicas desarrolladas en paralelo a ensayos clínicos como modelos económicos. Se incluyeron análisis coste-efectividad (ACE), análisis coste-utilidad (ACU), análisis coste-consecuencia (ACC) y análisis de minimización de costes (AMC). La intervención evaluada debía ser el Sistema FreeStyle Libre® en pacientes con DM1 o DM2. En la Tabla 5 se describen detalladamente los criterios de selección de los estudios.

Tabla 5. **Criterios de selección de los estudios (evaluaciones económicas)**

Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudio	Evaluaciones económicas completas desarrolladas: análisis coste-efectividad (ACE), análisis coste-utilidad (ACU), análisis coste-consecuencia (ACC) y análisis de	Evaluaciones económicas parciales, protocolos de estudios que no ofrecen aún resultados, resúmenes de congresos, cartas al editor, artículos de discusión, editoriales,

Tabla 5. Criterios de selección de los estudios (evaluaciones económicas)

Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
	minimización de costes (AMC)	etc.
Características de la población	Pacientes adultos, adolescentes y niños diagnosticados mediante los criterios estándar con DM1 o DM2,	Pacientes hospitalizados Pacientes que tengan diferentes métodos de administrarse la insulina entre el grupo control y el grupo de intervención Mujeres embarazadas
Intervención	Sistema FreeStyle Libre®	
Comparador	Automonitorización de glucosa en sangre (AMGS)	
Medidas de resultado	<u>Eficiencia:</u> - Ratio coste-efectividad incremental	
Idioma	Inglés, español	Otros idiomas

III.1.2.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Las estrategias de búsqueda fueron las mismas aplicadas para la revisión de la efectividad y seguridad (véase Apartado III.1.1.2 y Anexo 2).

El proceso de selección de los estudios se realizó, al igual que en la RS de la efectividad y seguridad, por dos revisores de forma independiente y en caso de duda y/o desacuerdos entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios del protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores. También se realizó una búsqueda manual de referencias potenciales en los documentos seleccionados.

Se contactó con la industria para conocer de la existencia de evaluaciones económicas no publicadas.

III.1.2.3. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Se realizó una valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Las discrepancias fueron resueltas por consenso. La calidad de

las evaluaciones económicas fue valorada siguiendo los criterios de López Bastida et al. [19] (véase Anexo 4).

De manera particular, se llevó a cabo una valoración crítica, de acuerdo a la Guía de Evaluación Económica (GEE) y a la Guía de Impacto Presupuestario (GIP), de un estudio de evaluación económica así como de un estudio de impacto presupuestario, de una alternativa para la monitorización de glucosa, el Sistema FreeStyle Libre frente a la AMGS realizada por el propio paciente para personas con DM1 y DM2. La valoración crítica aborda las cuestiones fundamentales tanto para la realización de una evaluación económica como de un impacto presupuestario, con el objetivo de poder emitir una recomendación sobre la fiabilidad de ambos estudios para la toma de decisión sobre la financiación del Sistema FreeStyle Libre® por parte del Sistema Nacional de Salud (SNS).

III.1.2.4. Extracción, análisis y síntesis de datos

Los datos extraídos fueron los relacionados con la identificación del estudio (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), con el diseño y metodología (diseño, características de las intervenciones, características de los pacientes, perspectiva del análisis, horizonte temporal, medidas evaluadas, costes incluidos, etc.) y con los resultados del estudio.

La información recopilada fue resumida mediante una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos.

III.2. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

Para la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes, se ha adaptado el marco evaluativo de EUnetHTA así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud [20,21]. El marco evaluativo de EUnetHTA plantea un enfoque multimétodo y una aproximación axiológica que consiste en los siguientes pasos: identificar y analizar los retos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes y la tecnología, identificar los actores implicados, seleccionar

las preguntas relevantes para la implementación de la tecnología, realizar una búsqueda de literatura en relación a las preguntas anteriores, analizar la literatura y responder a las preguntas y resumir los aspectos más importantes. Asimismo, se han utilizado las herramientas de verificación propuestas en el Core Model de EunetHTA [21].

La búsqueda sistemática realizada para este informe ha permitido identificar algunos aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes de interés, que se han complementado con otras búsquedas manuales de documentos producidos por los actores interesados en la tecnología analizada (pacientes, asociaciones de pacientes y sociedades científicas).

III.3. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

La calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se calificó en base al sistema GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [17], en el que se recomienda establecer de forma explícita las variables de resultado de interés para las preguntas y clasificar su importancia relativa mediante la siguiente escala de nueve puntos (Tabla 6):

Tabla 6. Variables de interés y su importancia relativa	
Escala	Tipo de variable
7 - 9	Variable de resultado crítica para la toma de decisiones
4 - 6	Variable de resultado importante pero no crítica para la toma de decisiones
1 - 3	Variable de resultado no importante . No se incluye en la tabla de evaluación de la calidad o de resultados. Estas variables de resultado no juegan un papel importante en la formulación de las recomendaciones

En base a la evidencia científica, los autores del presente estudio establecieron las siguientes variables de resultado y su importancia para la toma de decisiones (Tabla 7):

Tabla 7. Variables de interés (seguridad y efectividad)

Tipo de Variable	Seguridad	Efectividad
Críticas	Eventos adversos graves	- Nivel de HbA1c - Episodios de hipoglucemia grave
Importantes	- Eventos adversos totales - Abandono por eventos adversos graves	- Hipoglucemia bioquímica (<70mg/dL) - Variables secundarias de hipoglucemia bioquímica - Variabilidad glucémica - Calidad de vida relacionada con la salud

En el sistema GRADE se considera que las recomendaciones para realizar o no realizar una intervención, deberían estar basadas en el balance entre los beneficios por un lado y los riesgos, los inconvenientes y, potencialmente, los costes, en otro. Si los beneficios superan a los riesgos e inconvenientes, se recomendará que los clínicos ofrezcan la intervención a los pacientes. La incertidumbre asociada con el balance entre los beneficios, riesgos e inconvenientes será la que determine la fuerza de las recomendaciones.

En el sistema GRADE hay sólo dos niveles de recomendaciones: *fuertes y condicionales*. En base a la evidencia disponible, si se está muy seguro que los beneficios son claramente superiores a los riesgos e inconvenientes (o al contrario), se llevará a cabo una recomendación *fuerte*. Si se considera que los beneficios, los riesgos y los inconvenientes mantienen un equilibrio estrecho o existe una incertidumbre apreciable sobre la magnitud de los beneficios y riesgos, se debe ofrecer una recomendación *condicional*. Además, dado que los valores y preferencias de los pacientes son importantes para la toma de decisiones clínicas, se deberían ofrecer recomendaciones *condicionales* cuando pacientes completamente informados y con distintas preferencias toman opciones diferentes.

A continuación se describen una serie de factores que es necesario considerar a la hora de calificar la evidencia (Tabla 8):

Tabla 8. Determinantes de la calidad de la evidencia

Factores	Descripción	Valoración
Tipo de evidencia	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo controlado aleatorizado - Estudio observacional - Cualquier otra evidencia 	<ul style="list-style-type: none"> - Alta - Baja - Muy baja
Factores que pueden bajar la calidad	<ul style="list-style-type: none"> - Limitaciones en los estudios - Inconsistencia de los resultados - Carácter indirecto de la evidencia - Imprecisiones - Sesgo de publicación o notificación 	<ul style="list-style-type: none"> - Importante: -1; muy importante: -2 - Importante: -1; muy importante: -2 - Importante: -1; muy importante: -2 - Imprecisa o escasa: -1; muy imprecisa: -2 - Probable: -1; muy improbable: -2

Después de examinar el proceso de clasificación de la evidencia, la calidad global de la evidencia será clasificada de la siguiente manera:

Tabla 9. Niveles de calidad de la evidencia

NIVEL	DESCRIPCIÓN	
Alta	Mucha confianza en que el verdadero efecto está cerca de la estimación del efecto. Es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza que se tiene en el resultado estimado.	+++ +
Moderada	Confianza moderada en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que esté cerca del efecto estimado, pero hay posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que éstos puedan modificar el resultado.	+++
Baja	Confianza en el efecto limitada. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que éstos puedan modificar el resultado.	++
Muy Baja	Muy poca confianza en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Cualquier resultado estimado es muy incierto.	+

IV. Resultados

IV.1. Revisión sistemática de la literatura

IV.1.1. Seguridad y efectividad

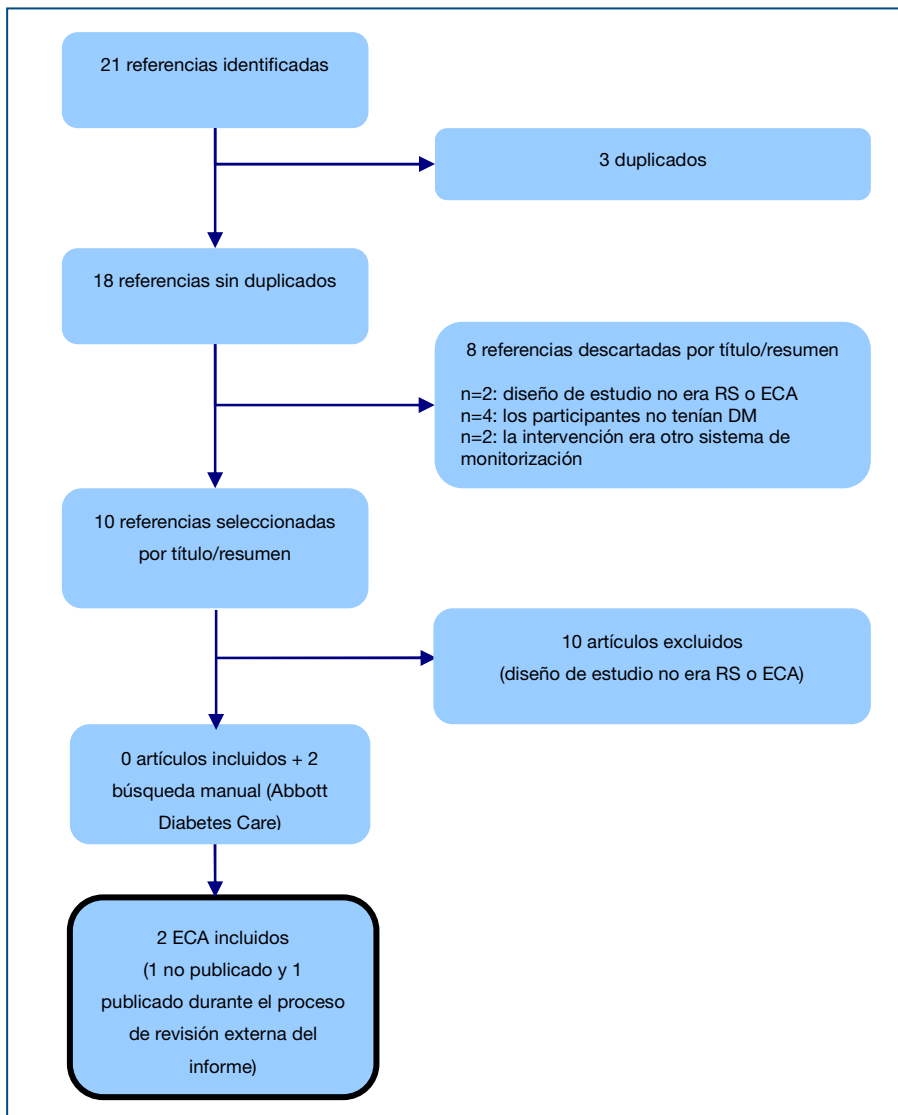
Un total de 21 referencias fueron localizadas en las bases de datos electrónicas consultadas. En la Tabla 10 se describen los resultados obtenidos en cada una de ellas. Tras eliminar los duplicados de las citas resultaron 18 referencias, de las que se seleccionaron 10 abstracts y se descartaron 8 referencias. Finalmente, no se incluyó ningún estudio identificado en las bases de datos electrónicas, ya que ninguno de ellos cumplía con los criterios de inclusión (motivo de exclusión: diseño del estudio). Ninguno de los 10 estudios seleccionados con información de interés sobre aspectos relacionados con los pacientes con DM cumplía con el criterio de RS o ECA. A través de las búsquedas manuales y el contacto con la industria (Abbott Laboratories S.L.) se identificaron 2 ECA no publicados en los que se evaluaba el sistema de monitorización de glucosa FreeStyle Libre® en pacientes con DM1 [22] y DM2 [23]. Durante el proceso de revisión externa se publicó uno de estos estudios con pacientes con DM1 [24], coincidiendo la información publicada con la obtenida inicialmente a través de la industria.

Tabla 10. Resultados en las bases de datos consultadas

Bases de datos	Nº de resultados obtenidos
MEDLINE y PreMedline (OvidSP)	6
EMBASE (Elsevier)	8
Cochrane Library (Cochrane Library)	3
SCI, SSCI (Web of Science)	4
Total de referencias con duplicados	21
Total de referencias sin duplicados	18

En la Figura 1 se muestra el proceso de selección de las referencias identificadas e incluidas en esta revisión.

Figura 1. Proceso de selección de estudios



Características de los estudios incluidos

La Tabla 11 muestra las características de los dos estudios incluidos. Uno de los estudios incluyó sólo pacientes con DM1 [25,26] (estudio IMPACT) y el otro estudio incluyó sólo pacientes con DM2 [27] (estudio REPLACE). En el momento de emitir este informe (octubre 2016), aún no se habían publicado los resultados del estudio REPLACE, por lo que no serán reportados ni considerados en la valoración de la evidencia.

Estudio IMPACT

El estudio IMPACT [25,26] aleatorizó, tras una fase basal de 14 días en las que se realizaron las mediciones basales de forma cegada, a 241 adultos. Los criterios de inclusión fueron: DM1 diagnosticada al menos 5 años atrás, que estuvieran usando insulina al menos 3 meses antes y mantuvieran niveles de HbA1c controlados (<7.5%), y que se realizaran al menos 3 pruebas diarias de AMGS durante los últimos 2 meses como mínimo.

La medida principal de resultados de efectividad fue el tiempo en hipoglucemia bioquímica (<70 mg/dL), evaluada en dos periodos de 14 días (a los 3 y 6 meses), en los que todos los pacientes llevaron el sensor, pero aquellos pertenecientes al grupo control lo hicieron en condiciones de enmascaramiento. Las medidas secundarias incluyeron otras medidas de hipoglucemia (según diferentes umbrales, n° de episodios), tiempo en hiperglucemia, variabilidad glucémica, nivel de HbA1c, variables metabólicas (peso, IMC, presión arterial, colesterol, triglicéridos) y calidad de vida relacionada con la salud.

Las medidas de seguridad incluyeron diferentes tipos de eventos adversos (EAs): EAs totales, EAs graves (alteraciones de metabolismo y nutrición, alteraciones cardíacas, alteraciones gastrointestinales y muertes durante el periodo de estudio), EAs relacionados con el lugar de inserción del sensor (eritema, dolor, picor, rash, sangrado, edema, induración). Para cada medida se evaluó el número de pacientes que sufrieron algún EA y el número total de EAs.

Se realizaron diferentes análisis de covarianza (ANCOVA), con el método de administración de la insulina (MDI o ISCI), el centro de estudio y la medida basal de las variables a estudio como covariables.

Estudio REPLACE

El estudio REPLACE incluyó a adultos con DM2 reclutados en 26 centros de Reino Unido, Alemania y Francia. Se incluyó a pacientes con un nivel de HbA1c entre 7.5%-12.0%, tratados con MDI o ISCI durante al menos 6 meses, y con un auto-análisis regular de sus niveles de glucosa. Tras la fase basal de 14 días, fueron aleatorizados 149 pacientes al GI y 75 al GC.

La medida principal de resultados de efectividad fue la reducción del nivel de HbA1c a los 6 meses. Las medidas secundarias incluyeron otras medidas de HbA1c, tiempo y número de episodios en hipoglucemia e hiperglucemia bioquímica, calidad de vida relacionada con la salud, satisfacción del paciente y uso de recursos.

Se plantean diferentes análisis de covarianza (ANCOVA), con el centro de estudio y la medida basal de las variables a estudio como covariables.

Tabla 11. Principales características de los estudios primarios incluidos

Estudio, año (diseño)	Criterios de inclusión	HbA1c (%)	Edad (media)	% hombres	FreeStyle Libre® (N) Control (N)	Intervención	Frecuencia de uso durante el estudio del FreeStyle Libre®
Estudio IMPACT, 2016 (ECA)	Adultos, DM1, al menos 6 meses de uso de insulina (MDI o ISCI), nivel de HbA1c controlado ($\leq 7.5\%$), al menos 3 autoanálisis de gluosa diarios en los últimos 2 meses	$\leq 7.5\%$	43.7 años	56.9	FreeStyle Libre: 119 Control: 120	FreeStyle Libre® (Abbott)	Continua durante 6 meses
Estudio REPLACE, 2016 (ECA), n.p.	Adultos, DM2, MDI o ISCI ≥ 6 meses, nivel de HbA1c $\geq 7.5\%$ y $\leq 12.0\%$, al menos 10 autoanálisis de gluosa semanales en los últimos 2 meses	$\geq 7.5\%$ y $\leq 12.0\%$	59.2 años	66.9	FreeStyle Libre: 149 Control: 75	FreeStyle Libre® (Abbott)	Continua durante 6 meses (más 6 meses de fase abierta)

DM1: diabetes mellitus tipo 1. DM2: diabetes mellitus tipo 2. ECA: ensayo controlado aleatorizado. HbA1c: hemoglobina glicosilada. ISCI: infusión subcutánea continua de insulina. MDI: múltiples dosis de insulina. N: número de participantes. n.p.: no publicado.

IV.1.1.1. Valoración del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo del estudio primario IMPACT se evaluó usando la herramienta de la Colaboración Cochrane [16]. En la Tabla 12 se resume el riesgo de sesgo del estudio IMPACT y en el Anexo 5 se presenta una descripción detallada del estudio.

Tabla 12. Riesgo de sesgo del estudio incluido (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 personal)	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 IMPACT [25,26]	+	+	?	?	+	+	+	?	-	-

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

La generación de la secuencia de asignación de los pacientes fue aleatoria (ratio 1:1) y se usó el método “biased coin minimisation” para la aleatorización. La ocultación de la asignación se hizo de forma centralizada, aunque no hubo cegamiento de los participantes y/o evaluadores, por lo que en estas categorías se califica como “riesgo incierto de sesgo”.

El estudio menciona los resultados de los principales desenlaces de interés y en lo referente al manejo de los datos de resultados incompletos se comentan cuántos participantes fueron reclutados y cuántos finalizaron el estudio, por lo que se valora como un “bajo riesgo de sesgo”. Las categorías referidas al conflicto de intereses (prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio y libre de conflicto de interés) se valoran como un “alto riesgo de sesgo”, ya que el estudio y los investigadores principales han sido financiados por Abbott Diabetes Care.

IV.1.1.2. Resultados del estudio incluido (Estudio IMPACT)

Seguridad

Variable crítica

Eventos adversos graves

No hubo diferencias significativas en el número de pacientes que sufrieron EAs graves, 5 (4.2%) en el grupo de intervención (GI) y 4 (3.3%) en el grupo control (GC) (riesgo relativo (RR) = 1.27, intervalo de confianza (IC) 95%: 0.33, 4.86). El número total de eventos fue de 5 en cada grupo; ninguno de ellos se consideró relacionado con el dispositivo.

Variables importantes

Eventos adversos totales

El número de pacientes que padecieron EAs fue de 62 (52%) en el GI y 60 (50%) en el GC; la diferencia no fue significativa (RR = 1.04, IC 95%: 0.81, 1.34). En el GI, estos EAs fueron debidos al sistema flash en 10 pacientes (8.4% del total).

Abandonos por EAs

En el GI, 6 pacientes (5%) abandonaron el estudio debido a EAs, por ninguno en el GC, quedando la diferencia ligeramente por encima de la significación estadística (RR = 13.1, IC 95%: 0.75, 230.1; $p = 0.08$).

Efectividad

Variables críticas

Reducción de los eventos de hipoglucemia grave (evento que requiere atención de otra persona)

A los 6 meses, 2 pacientes en el GI (1.7%) y 3 en el GC (2.5%) presentaron eventos de hipoglucemia grave, diferencia no significativa

(RR = 0.67, IC 95%: 0.11, 3.95). El número total de eventos se distribuyó de la misma forma, 2 en el GI y 3 en el GC.

Nivel de HbA1c

No hubo diferencias significativas entre GI y GC en el cambio de los niveles de HbA1c (d.m. = 0.00%, IC 95%: -0.11, 0.12).

Variables importantes

Tiempo en hipoglucemia bioquímica (<70 mg/dL)

A los 6 meses, el grupo experimental mostró una diferencia estadísticamente significativa frente al grupo control en la reducción del número de horas al día por debajo de los 70 mg/dL (diferencia de media (d.m.) = -1.24; IC 95%: -1.71, -0.77), lo que supone una disminución del 38%. Los resultados fueron similares cuando se analizaron separadamente el periodo diurno (06:00-23:00 horas) y el nocturno (23:00-06:00 horas).

Variables secundarias de hipoglucemia bioquímica

En el resto de medidas relacionadas con la hipoglucemia bioquímica los resultados a 6 meses fueron también significativamente favorables al GI:

- Episodios/día por debajo de los 70 mg/dL (d.m. = -0.45, IC 95%: -0.63, -0.27)
- Tiempo por debajo de los 55 mg/dL (d.m. = -0.82; IC 95%: -1.16, -0.77)
- Episodios/día por debajo de los 55 mg/dL (d.m. = -0.38, IC 95%: -0.53, -0.23)
- Tiempo por debajo de los 45 mg/dL (d.m. = -0.55; IC 95%: -0.83, -0.27)
- Episodios/día por debajo de los 45 mg/dL (d.m. = -0.26, IC 95%: -0.38, -0.14)
- Tiempo por debajo de los 40 mg/dL (d.m. = -0.46, IC 95%: -0.70, -0.22)
- Episodios/día por debajo de los 40 mg/dL (d.m. = -0.22, IC 95%: -0.32, -0.12)

Para todas estas variables excepto las dos últimas (sobre las que no se ofrecen datos), los resultados fueron similares cuando se analizaron por separado el periodo diurno (06:00-23:00 horas) y el nocturno (23:00-06:00 horas). Además, se encontraron diferencias significativas favorables al GI en el número de pacientes que redujeron al menos un 30% el tiempo en hipoglucemia (65% vs. 33%; RR = 1.94, IC 95%: 1.46, 2.58) y en los que pasaron 1 hora o menos al día en hipoglucemia (31.9% vs. 15%; RR = 2.13, IC 95%: 1.29, 3.51).

Variables de variabilidad glucémica

Se observaron diferencias significativas a favor del GI en todas las medidas de variabilidad glucémica evaluadas:

- BGRI (*Blood Glucose Risk Index*): d.m. = -0.90, d.t. = 0.26; $p < 0.001$.
- Coeficiente de variación (%): d.m. = -4.4, d.t. = 0.62; $p < 0.001$.
- LBGI (*Low Blood Glucose Index*): d.m. = -0.80, d.t. = 0.16; $p < 0.001$.
- MAGE (*Mean Amplitude of Glycaemic Excursions*): d.m. = -8.00, d.t. = 3.00; $p = 0.006$.
- Desviación estandar de la glucose (mg/dL): d.m. = -5.00, d.t. = 1.16; $p < 0.001$.
- CONGA (*Continuous Overall Net Glycaemic Action*) 2 horas: d.m. = -9.00, d.t. = 1.30; $p < 0.001$.
- CONGA 6 horas: d.m. = -12.0, d.t. = 3.40; $p < 0.001$.

Calidad de vida relacionada con la salud

Se administraron cuatro instrumentos para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en el área de la diabetes: *Diabetes Distress Scale* (DDS), *Diabetes Quality of Life* (DQoL), *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) y *Hypoglycemia Fear Survey* (HFS), cada uno con diferentes subescalas.

Se obtuvieron diferencias significativas a favor del GI en dos subescalas del DTSQ: “satisfacción total” (d.m. = 6.1, IC 95%: 4.45, 7.75) y “frecuencia percibida de hiperglucemia” (d.m. = -1.0, IC 95%: -1.43, -0.57), que representan tamaños del efecto de 0.94 y 0.59, respectivamente. Para la tercera subescala, “frecuencia percibida de

hipoglucemia”, la diferencia no alcanzó la significación estadística ($p = 0.07$) y el tamaño del efecto fue de 0.24.

Para el resto de instrumentos sólo se obtuvo una diferencia significativa, favorable al GI, en la subescala del DQoL “satisfacción con el tratamiento” (d.m. = -0.24, IC 95%: -0.34, -0.14), representando un tamaño del efecto de 0.63. En un análisis por protocolo, la puntuación total en este cuestionario también fue significativamente favorable a la intervención.

IV.1.2. Coste-efectividad e impacto presupuestario

La búsqueda electrónica no permitió identificar evaluaciones económicas publicadas.

Por su parte, Abbott Diabetes Care aportó al SESCO, durante el proceso de elaboración del informe, una evaluación económica [28] y un informe del impacto presupuestario de la incorporación de la tecnología en el SNS [29]. Ambos estudios fueron realizados por Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia S.L. (PORIB) para Abbott Diabetes Care. Además, facilitó acceso restringido tanto al modelo de evaluación económica implementado con un software específico y con acceso online, como a la implementación del modelo de impacto presupuestario en archivo Excel. El resumen de las principales características de los modelos de evaluación económica y del impacto presupuestario se presenta en la Tabla 13 y Tabla 14.

Posteriormente, y sobrepasando el tiempo establecido para la fase de alegaciones, la industria aportó un nuevo informe con aclaraciones y modificaciones a la luz de las limitaciones previamente identificadas durante la valoración crítica efectuada por SESCO sobre el material inicial entregado por Abbott Diabetes Care. Este nuevo informe fue realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (JETeS) de la Universidad Francisco de Vitoria [30].

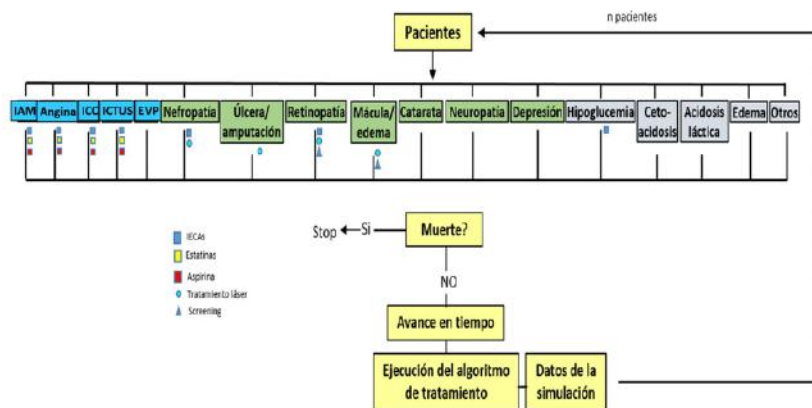
La evaluación económica lleva a cabo un análisis coste-efectividad del Sistema Freestyle Libre frente a AMGS, ambos con insulina, para la monitorización de glucosa en pacientes con DM1 y DM2 con MDI, frente a la AMGS, considerada actualmente como estrategia estándar. El diseño del modelo está basado en el CORE Diabetes Model (CDM) [31], adaptándolo al contexto español como modelo de progresión de la DM1 y DM2. El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS. Por este motivo, sólo se incluyen en el análisis los costes directos sanitarios. El horizonte temporal analizado comprendió 40 y 50 años para DM1 y DM2 respectivamente, considerando ciclos anuales.

El modelo representa el curso de la enfermedad de dos cohortes de 1000 pacientes cada una, una con DM1 y otra con DM2, inicialmente sin complicaciones. Se realizaron dos ACE distinguiendo entre pacientes con DM1 y DM2. El CDM comprende 17 sub-modelos interdependientes, modela pacientes individuales usando un modelo de Markov con variables de seguimiento que se actualizan anualmente, y genera variabilidad entre pacientes a partir de simulaciones de bootstrap.

El modelo representa el curso de la DM y los estados de salud que pueden derivarse de la misma. Estos estados de salud son definidos como la ausencia de complicaciones asociadas a la DM, la progresión de la DM explicada por la aparición de complicaciones y la muerte. Estos estados de salud son idénticos para cada una de las alternativas.

Para la ejecución del análisis se utilizó la versión más reciente del modelo 9.0 del CDM para pacientes con DM1 y para aquellos con DM2 la versión 8.5 (Figura 2). Los cambios más significativos entre las dos versiones son la inclusión, en la versión 9.0 para DM1, de un módulo de eventos hipoglucémicos y ecuaciones de riesgo cardiovascular (microvascular y macrovascular) para obtener más información sobre estos eventos. A su vez, se ha incluido un submodelo de hipoglucemia diseñado para recoger de forma exacta los eventos hipoglucémicos (graves y no graves). Los eventos hipoglucémicos graves (EHG) se han dividido en EHG que no requieren atención por parte de un especialista (indicadas como EHG1) y EHG que requieren atención médica (indicadas como EHG2). Dichas hipoglucemias pueden ser diurnas o nocturnas (Figura 3).

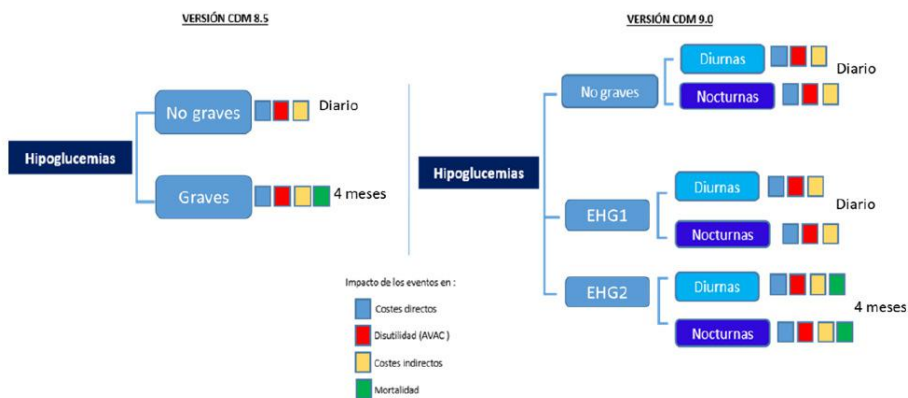
Figura 2. Estructura del CDM para DM1 y DM2



EVP: Enfermedad Vasular Periférica; IAM: Infarto de Agudo de Miocardio; ICC: Insuficiencia Cardiaca Congestiva; IECA: Inhibidores de la Enzima Convertora de Angiotensina.

Fuente: Casado et al. [28]

Figura 3. Modelo de hipoglucemias del CDM para DM1 y DM2



AVAC: años de vida ajustados por calidad; CDM: Core Diabetes Model; EHG1: eventos hipoglucémicos graves que no requieren asistencia médica, EHG2: eventos hipoglucémicos graves que requieren asistencia hospitalaria.

Fuente: Casado et al. [28]

Las características de los sujetos de estudio de las cohortes se tomaron del ensayo clínico IMPACT [25,26] y REPLACE [27] para pacientes con DM1 y DM2 respectivamente.

Las probabilidades de experimentar algún tipo de complicación, evento adverso o de ser candidato a un cribado o tipo de medicación, se calculan a partir de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, y se ajustan en base a cuatro factores: intervención utilizada, medicación concomitante, pruebas de cribado y otro manejo de la enfermedad. Asimismo, el cálculo de la probabilidad de “muerte no específica” se realiza aplicando la ecuación combinada de mortalidad del UKPDS [32].

Se tuvo en cuenta dos medidas de efectividad primarias, la reducción del porcentaje de HbA1c y la reducción del número de hipoglucemias graves, a partir de las cuales se calculó la reducción del riesgo de sufrir alguna complicación y/o evento adverso. Las complicaciones y efectos adversos están asociados a niveles de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) que se expresan en términos de utilidad. Para el cálculo de los niveles de utilidad asociados a las complicaciones y efectos adversos se utilizaron dos métodos diferentes. Por un lado, para los eventos agudos se ha aplicado desutilidades sobre una utilidad basal a través del método aditivo. Por otro lado, en las complicaciones crónicas, se han utilizado diferentes niveles de utilidad, combinadas por el método de la mínima utilidad. De manera adicional, el modelo asocia el uso del Sistema FreeStyle Libre® con un incremento sobre la utilidad basal del paciente de 0,031 frente al uso de AMGS.

Se combinaron los resultados estimados de costes (C) y mejoras en salud (E) de cada alternativa de tratamiento (FreeStyle Libre y AMGS). Se estimó el coste medio por AVAC y la RCEI [33]. Los costes (expresados en € de 2016) y los beneficios (AVAC), fueron descontados a una tasa anual del 3%. No obstante, el informe provee información sobre ningún tipo de análisis de sensibilidad.

Los resultados de la evaluación económica se expresan en la Tabla 14. De acuerdo a estos resultados, y considerando el umbral comúnmente aceptado y utilizado en España, 30.000 € por AVAC [34], los autores consideran que el Sistema FreeStyle Libre es una intervención muy eficiente en el control de la glucosa y prevención de hipoglucemias, tanto en pacientes con DM1 y DM2 tratados con MDI.

Ecuación 1. Ratio coste-efectividad incremental (RCEI)

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Tabla 13. Principales características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión

Estudio	País	Financiación	Diseño	Alternativas en comparación	Población	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de eficacia	Costes incluidos
Casado et al. 2016	España	Abbott Laboratories, S.A. (*)	ACU	FSL vs. AMGS	DM1 y DM2 con MDI <u>Edad media:</u> DM1 41-45 años DM2 <u>Duración DM:</u> DM1: 22-24 años DM2: años <u>HbA1c:</u> DM1: DM2:	Financiador	DM1: 50 años DM2: 40 años	3% costes y beneficios	AVAC	CD

ACU: Análisis coste-utilidad; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; CD: Costes directos; DM1: Diabetes Mellitus tipo 1; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; FSL: Sistema FreeStyle Libre; AMGS: Automonitorización de Glucosa en Sangre

(*) Fabricante del dispositivo de Sistema FreeStyle Libre.

Tabla 14. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión

Estudio	Moneda y año	Intervención evaluada (FSL)		Comparador (AMGS)		RCEI
		Costes	Efectividad	Costes	Efectividad	
Casado et al., 2016	€; 2016	DM1: 104.102 € DM2: 136.564 €	DM1: 12.292 DM2: 5.746	DM1: 94.465 € DM2: 132.775 €	DM1: 11.542 DM2: 5.233	DM1: 12.849 €/AVAC DM2: 7.386 €/AVAC

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; FSL: Sistema FreeStyle Libre; AMGS: Automonitorización de Glucosa en Sangre

Valoración crítica de la evaluación económica del Sistema FreeStyle Libre® aportada por Abbott Diabetes Care para España

Se llevó a cabo una valoración crítica de un estudio de la evaluación económica [28], aportado por Abbott Diabetes Care, para una tecnología alternativa para la monitorización de glucosa, el sistema FreeStyle Libre® frente a la AMGS realizada por el propio paciente para pacientes con DM1 y DM2.

La valoración crítica aborda las cuestiones fundamentales para la realización de una evaluación económica de acuerdo a Guía de Evaluación Económica en Salud (GEE) de López-Bastida et al. [19], con el objetivo de poder emitir una recomendación sobre la fiabilidad de la evaluación económica para la toma de decisión sobre la financiación del Sistema FreeStyle Libre® por parte del Sistema Nacional de Salud (SNS) (Tabla 15).

Tabla 15. Calidad metodológica de la evaluación económica del FreeStyle Libre®	
Pregunta de investigación y objetivos del estudio	Respuesta
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	Sí
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, gravedad, niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	No
Perspectiva	
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	No
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	No procede
Opciones a comparar	
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	Sí
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	Sí
Tipos de evaluación	
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?	Sí
Datos de eficacia/efectividad	
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia o efectividad?	No
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	Sí
Medida de resultados	
10. ¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	Sí

Tabla 15. **Calidad metodológica de la evaluación económica del FreeStyle Libre®**

11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	Sí
Utilización de recursos y costes	
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	Sí
13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	No
Horizonte temporal de los costes y beneficios	
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	Sí
Modelización	
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?	En parte
Descuentos para costes y beneficios	
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	Sí
Variabilidad e incertidumbre	
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	En parte
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	En parte ^a
Equidad	
19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	No procede
Transferibilidad de resultados	
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	No
Presentación de resultados	
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (RCEI) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	Sí
Limitaciones del trabajo	
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	No
Conclusiones	
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?	Sí
Conflictos de intereses	
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	Sí ^a
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de intereses?	Sí ^a
Respuestas: Sí, No, En parte, No procede	
Valoración propia de la calidad metodológica a partir del instrumento de López Bastida et al. [19]	
^a Esta información se suministró en el documento adicional aportado en la fase de alegaciones [30]	

Diseño del modelo

La evaluación económica [28] utilizó el CORE Diabetes Model (CDM) [35], adaptándolo al contexto español como modelo de progresión de la DM1 y DM2. Este modelo ha sido validado [36] y se ha empleado ampliamente en la literatura de evaluaciones económica de tecnologías sanitarias en DM. Se ha realizado una búsqueda exploratoria en PubMed con la estrategia de búsqueda "core diabetes model"[title/abstract] AND "cost-effectiveness"[title/abstract] y se han encontrado 58 estudios relevantes. No obstante, la propia validación del modelo asume una serie de limitaciones.

Sujetos de estudio

El ensayo clínico IMPACT [25,26] comprende pacientes no solamente de España sino en otros países europeos (Austria, Alemania, Países Bajos y Suecia). Por su parte, el ensayo clínico REPLACE [27] cuenta con pacientes de otros países europeos (Francia, Alemania y Reino Unido) entre los que no se encuentra España. Es por ello, que sería necesario aportar evidencia de que las características basales de las cohortes de pacientes con DM1 y DM2 sean estadísticamente iguales a las de la población española ya que la evaluación económica se realiza en el contexto español.

El documento aportado durante las alegaciones especifica que los datos del ensayo clínico IMPACT [25,26] pertenecen al subgrupo de la población española, sin embargo, no aporta evidencia de que las características basales de los pacientes del estudio REPLACE [27] sean estadísticamente iguales a las de la población española, por lo que no solventa esta limitación.

Probabilidades de transición

Los valores iniciales de las probabilidades de transición de una complicación a otra provienen de los estudios Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), para DM1 y DM2 respectivamente. Son ensayos con población británica y, aunque sería idóneo validar que estos valores pueden ser utilizados para una evaluación económica en el contexto español, a día de hoy representan la mejor evidencia disponible de esta información.

El modelo considera que un mismo paciente puede experimentar varias complicaciones en un mismo ciclo, pero no se indica si existe o no algún máximo. El documento aportado durante el proceso de alegaciones no solventa esta limitación.

Mortalidad

La aproximación para el cálculo de la probabilidad de “muerte por otras causas” está validada en población del Reino Unido por el estudio del UKPDS [37], pero no para población española. En el informe no se aclara la fuente de la mortalidad por otras causas de los individuos simulados. El uso de una curva de supervivencia fuera del contexto español podría estar alterando los resultados de efectividad.

Además, el uso de este cálculo de probabilidad de “muerte por otras causas” para una cohorte de pacientes con DM1 cuando su uso está validado únicamente para pacientes con DM2 traslada incertidumbre a los resultados.

El documento aportado durante el proceso de alegaciones no solventa este tipo de limitaciones.

Utilidades

La exposición del cálculo de utilidades no es rigurosa ni lo suficientemente transparente, por lo que se presentan dudas sobre su validez. Solamente una de estas limitaciones, expuestas a continuación, fue superada en el proceso de alegaciones.

No se informa sobre el valor de la utilidad basal ni el instrumento de CVRS utilizado para su cálculo (EQ-5D, SF-36, etc.) sobre la cual se aplican las desutilidades asociadas a las complicaciones o eventos, bien sea la utilidad media de la población general exceptuando población con DM sin complicaciones o, de la población con DM sin complicaciones.

No se ha sido coherente en la aplicación de métodos de combinación de utilidades ante complicaciones concomitantes. Por un lado, para los eventos agudos se han aplicado desutilidades sobre una utilidad basal a través del método aditivo. Por otro lado, en las complicaciones crónicas, se han utilizado diferentes niveles de utilidad, combinadas por el método de la mínima utilidad. A falta de análisis de sensibilidad sobre el impacto del uso de métodos diferentes de cálculo,

la comparabilidad entre las utilidades de unos estados de salud y otros es incierta, lo que podría estar sesgando los resultados.

Las utilidades extraídas de la literatura provienen de estudios con población no española, pero no se indica el tipo de búsqueda que se ha realizado (exploratoria, exhaustiva o sistemática) para descartar la presencia de estudios con población más adecuada. El uso de diferentes fuentes implica, además, una potencial heterogeneidad en el uso de instrumentos de CVRS y países. Sin embargo, es necesaria la justificación de que esas utilidades hayan sido extraídas de poblaciones similares y con los mismos instrumentos de CVRS.

El modelo asocia el uso del Sistema FreeStyle Libre con un incremento sobre la utilidad basal del paciente de 0,031 frente al uso de AMGS. La evidencia que soporta este incremento es un póster de congreso [38] que demuestra una relación entre el uso de este dispositivo y una mejora en la CVRS, independiente del resto de comorbilidades que padezca el individuo. Dado el bajo nivel de esta evidencia, y sin un análisis de sensibilidad que permita valorar el impacto de este supuesto, debe valorarse con cautela el efecto de este incremento en los resultados de efectividad de la intervención estudiada, ya que podría modificar los RCEI y por ende, el coste-efectividad del nuevo dispositivo. Esta limitación fue superada en el proceso de alegaciones. El documento científico que aporta la evidencia de este incremento ha sido aceptada para publicación en la revista *Value in Health*. Además, se ha aportado un análisis de sensibilidad sobre la modificación de este parámetro cuyos resultados no distan significativamente del RCEI del caso base aportando robustez sobre la variabilidad de este parámetro.

Utilización de recursos y costes unitarios

Utilización de recursos

En contra de lo que aconseja la GEE [19], el uso de recursos no se proporciona en el informe ni en la plataforma de implementación del CDM. Sin embargo, la información se provee en el documento de impacto presupuestario. Por lo tanto, no queda claro que el uso de recursos utilizado en el ACU sea el mismo que el utilizado en el impacto presupuestario. Esto supone una opacidad en el cálculo de los costes de las alternativas que podría estar infra o sobrestimando los costes y por lo tanto el RCEI que apoya la toma de decisión de financiación.

En cuanto a la información provista, el uso de las tiras reactivas y lancetas se extrajo tanto de las de la Sociedad Española de Diabetes

[39] como de los estudios IMPACT y REPLACE para DM1 y DM 2 respectivamente. La extracción de recursos para ambas alternativas debe extraerse del grupo de intervención y de control de los ensayos clínicos (IMPACT y REPLACE). Además, por un lado, los datos ofrecidos están sobrestimados de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) [39] sobre la utilización de tiras reactivas para la medición. Las recomendaciones oscilan entre 2 y 5 controles diarios para pacientes que se inyectan insulina y tienen control glucémico estable, mientras que para aquellos con control glucémico inestable varía entre 3 y 9 mediciones diarias. Las cantidades ofrecidas en el informe de Abbott Diabetes Care consideran necesarias de 6 a 9 mediciones diarias dependiendo del tipo de diabetes y la edad del paciente. Esto implica que se estaría infraestimando el RCEI a favor del nuevo dispositivo. Por otro lado, no se especifica si los datos extraídos de los estudios IMPACT y REPLACE son aquellos correspondientes a la población española.

La primera limitación fue superada en el proceso de alegaciones, aportando nueva información y aludiendo a su uso en la evaluación económica. En este nuevo documento se especificó también que la información de los estudios IMPACT y REPLACE provenía del subgrupo de pacientes españoles y nutre a la información de ambas alternativas, de manera que los datos tomados de la SED [39] se limitan a completar la estimación de algunos perfiles de paciente concreto. Los nuevos datos provistos están en líneas con los publicados por la SED, por lo que no se estaría cometiendo ningún tipo de sobreestimación.

Sin embargo, en el documento aportado en el proceso de alegaciones, los datos ofrecidos en el texto no corresponden con los datos contenidos en las tablas correspondientes. Además, se ha de recordar que el estudio REPLACE no cuenta ningún subgrupo de población española. Esta falta de consistencia implica que el cálculo de los costes deba ser tomado con cautela y, por tanto, los RCEI correspondientes.

Costes unitarios

En concordancia con la perspectiva adoptada en el análisis desde el punto de vista del SNS, se tuvo en cuenta los costes directos sanitarios. Los costes incluidos en la estimación del coste total fueron: i) coste de las alternativas consideradas, ii) coste asociado al manejo de las complicaciones, iii) coste asociado al manejo de acontecimientos adversos, y iv) otros costes de manejo.

En lo que concierne al coste de las alternativas consideradas, existen fuentes más recientes para el coste de la consulta adicional de endocrinología.

Del mismo modo, las fuentes utilizadas para el coste de las complicaciones, de acontecimientos adversos y de manejo de la enfermedad, a pesar de ser aceptadas por la GEE [19], cuentan con ciertas limitaciones que no se mencionan en el informe. Por un lado, el uso del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) proporciona en coste por episodio hospitalario pero no del coste anual de la complicación. Por su parte, el uso de referencias al portal eSalud [40] no permite contrastar la fuente de datos primaria, es decir, si el coste de la complicación ha sido calculado a partir de costes unitarios de uso de recursos o bien, directamente del coste de complicaciones ya calculados directamente por el portal eSalud. No obstante, un aumento del coste hasta la fecha podría estar infraestimando los costes y por lo tanto el RCEI.

Tampoco se especifica cómo se ha calculado el coste de las complicaciones concomitantes. Por ejemplo, si el coste de tener retinopatía y alguna enfermedad cardiovascular se calcula de forma aditiva.

Además, los costes de las complicaciones, efectos adversos y de manejo de la enfermedad suelen contar con cierta variabilidad, sin embargo, no se proporciona errores estándar que permitan un análisis de sensibilidad a posteriori.

En el documento aportado en el proceso de alegaciones, se incorporan variaciones del $\pm 20\%$ al análisis de sensibilidad probabilístico, sin embargo, el resultado de este análisis no aporta información suficiente que pueda paliar las incertidumbres mencionadas en los párrafos anteriores. Los problemas que presenta el análisis de sensibilidad probabilístico son abordados más adelante en su sección correspondiente.

Todo lo comentado previamente implica que el cálculo de los costes deba ser tomado con cautela, y por tanto, los RCEI correspondientes.

Efectividad y riesgos relativos

Se informa sobre la reducción de riesgo relativo de la probabilidad de adquirir una nueva complicación o un evento adverso, asociada a aumentos constantes de la efectividad (por ejemplo, una reducción del 10% en HbA1c). En cualquier caso, a pesar de indicar la reducción de

riesgo relativo, no se informa sobre las medidas de efectividad de la nueva alternativa que causan esta reducción del riesgo, es decir, la reducción de la HbA1c y de los eventos hipoglucémicos y tampoco se informa sobre cómo se ha obtenido la relación entre la mejora de efectividad del nuevo dispositivo y la reducción de riesgos relativos, así como la propia fuente de reducciones de riesgos asociadas.

En el documento aportado en el proceso de alegaciones se recoge que los datos de efectividad del Sistema FreeStyle Libre® se han extraído de los ensayos clínicos IMPACT y REPLACE. Se informa sobre los valores de la reducción del nivel de HbA1c y de la tasa de eventos hipoglucémicos graves y no graves. Sin embargo, el resto de las limitaciones en este apartado siguen presentes.

Análisis de sensibilidad

En el informe no se provee información sobre ningún tipo de análisis de sensibilidad. No obstante, en el documento aportado en el proceso de alegaciones sí se provee en este caso información sobre análisis de sensibilidad, aunque cuenta también con limitaciones.

En relación al análisis de sensibilidad univariante, se varía de manera pertinente el incremento anual sobre la utilidad basal del paciente asociada al uso del Sistema FreeStyle Libre®. Sin embargo, sería ideal realizar más análisis de sensibilidad bien univariante o a través de la creación de posibles escenarios menos favorecedores a la nueva tecnología sobre otros parámetros que cuentan con cierta incertidumbre, tales como el uso de recursos, costes unitarios y utilidades.

En relación al análisis de sensibilidad probabilístico, la plataforma de implementación realiza una simulación de 1000 pacientes a través de bootstrap que permite representar la variabilidad existente entre pacientes e informa sobre la incertidumbre de primer orden. No se realizan simulaciones de segundo orden que proporcionen una medida adecuada de la sensibilidad del resultado a la incertidumbre que se tiene sobre las estimaciones de los parámetros. Ni la plataforma ni el informe disponen de valores extremos, errores estándar o intervalos de confianza asociados a todos los parámetros, que permitan la ejecución de algún tipo de análisis de sensibilidad probabilísticos. Los valores de los resultados ofrecidos no parecen ajustarse a la realidad de un análisis de sensibilidad probabilístico.

Un análisis de sensibilidad determinístico univariante más amplio así como un análisis de escenarios, junto con la implementación correcta de un análisis de sensibilidad probabilístico, recomendados por la GEE

[19], aportaría información sobre la robustez del resultado, y por lo tanto, sobre su fiabilidad para la toma de decisiones.

Uso del umbral de coste-efectividad

Los autores emplean la cifra de 30.000 € por AVAC como umbral de coste-efectividad, concluyendo que la tecnología es coste-efectiva. El uso de 30.000 €/AVAC como umbral coste-efectividad en España se ha extendido [41] pero no se ha adoptado formalmente. Un estudio reciente financiado por el Ministerio de Sanidad estima un valor comprendido entre 20.000 € y 25.000 € [42], aunque se continúan realizando nuevas investigaciones [43].

En el documento aportado en el proceso de alegaciones, esta cuestión queda resuelta al hacer referencia a los valores del umbral del reciente estudio [42]. Conforme a estos valores, los resultados del estudio continuarían considerándose coste-efectivos.

IV.1.2.1. Impacto presupuestario

Se llevó a cabo una valoración crítica del informe de impacto presupuestario aportado por Abbott Diabetes Care para el Sistema de monitorización de glucemia FreeStyle Libre® frente a la AMGS realizada por el propio paciente para pacientes con DM1 y DM2.

La valoración crítica aborda las cuestiones fundamentales para la realización del estudio de impacto presupuestario [29] de acuerdo a la Guía de Impacto Presupuestario (GIP) [44], con el objetivo de poder emitir una recomendación sobre su fiabilidad para la toma de decisión sobre la financiación del Sistema FreeStyle Libre® por parte del SNS. Para ilustrar los cambios necesarios en la ejecución del impacto presupuestario se llevó a cabo una estimación paralela de dicho impacto, incorporando las modificaciones pertinentes.

El análisis de impacto presupuestario desglosa año a año los resultados, considerando únicamente los costes incrementales y aplicándolos al conjunto de la población que podría beneficiarse de la nueva tecnología. Se planteó un análisis de impacto presupuestario estático en el que cada año la nueva cohorte de pacientes con DM (DM1 y DM2) que cuenten con necesidad de monitorizar su nivel de HbA1 es constante (Tabla 16).

Se calculó el coste anual que supone el uso del Sistema FreeStyle Libre® por parte de las cohortes descritas. Se obtuvo el coste incremental como la diferencia con el coste que tendrían estos

individuos en caso de continuar usando la AMGS. A diferencia del análisis de coste-efectividad, y de acuerdo a la GIP [44], no se aplicó ningún tipo de descuento en este cálculo.

Para el cálculo de los costes poblacionales se ha empleado la prevalencia de DM1 y DM2 en España de la literatura [5]. La tasa de penetración de la nueva tecnología se supuso progresiva de un 10%, 20% y 30% para cada uno de los tres años.

Tabla 16. Impacto presupuestario del uso del FSL en España			
	Año 1	Año 2	Año 3
Resultados para la población española con DM			
Nuevo escenario	446.514.631 €	442.251.969 €	440.092.532 €
Escenario actual	455.264.805 €	-	-
Impacto presupuestario	-8.750.175 €	-13.012.836 €	-15.172.274 €
Resultados para la población española con DM1			
Nuevo escenario	247.866.603 €	243.210.451 €	240.882.376 €
Escenario actual	257.178.906 €	-	-
Impacto presupuestario	-9.312.303 €	-13.968.455 €	-16.296.530 €
Resultados para la población española con DM2			
Nuevo escenario	198.648.028 €	199.041.518 €	199.210.156 €
Escenario actual	198.085.899 €	-	-
Impacto presupuestario	562.128 €	955.618 €	1.124.257 €
FSL: Sistema FreeStyle Libre			

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

La estimación presentada informa de manera suficiente sobre el impacto presupuestario esperado de la adopción del Sistema FreeStyle Libre® por el SNS en sustitución de la AMGS para las personas con DM1 y DM2 que requieren la administración diaria de MDI. No obstante, existen aspectos recomendados en la GIP [44] que aportarían mayor rigurosidad al análisis.

El nuevo dispositivo es apto para su uso en adultos y niños de 4 o más años. El segmento de población entre 0 y 3 años no ha sido considerado de manera correcta dentro de la población total española para el cálculo de la población con DM, sin embargo, esta consideración no se indica en el informe.

Tampoco se tiene en cuenta la tasa de incidencia de la DM (DM1 y DM2) a la hora de calcular la población con DM (DM1 y DM2) cada año. Esto estaría subestimando los costes calculados para ambos dispositivos, pero a la vez estaría subestimando el ahorro que supone la introducción del nuevo dispositivo dado el ahorro que se produce por paciente.

Otra cuestión concierne a la consideración del coste de manejo de eventos adversos. Aunque se cuenta con el coste del uso de la tecnología, se ignora los costes asociados a las complicaciones evitadas, lo que podría estar subestimando el ahorro que supone la introducción del nuevo dispositivo. Por otro lado, se tiene en cuenta el ahorro provocado por la reducción de efectos adversos, sin embargo, resultados del estudio IMPACT, ponen de manifiesto que no se observaron diferencias en el número de pacientes que sufrieron acontecimientos adversos, esto podría estar subestimando el ahorro que supone la introducción del nuevo dispositivo.

Los estudios consultados que proveen los datos de prevalencia de DM1 y DM2 en España datan de 2014. Es probable que las tasas de prevalencia sean superiores para los años considerados en este impacto presupuestario. De manera particular, en España, el estudio Di@betes establece que la prevalencia de la DM2 se sitúa en torno al 12-14% [5]. Estos valores de prevalencia para pacientes con DM2 son significativamente superiores a los utilizados en este impacto presupuestario, de 6,70% para DM2 en población general, provenientes del mismo estudio. Esta diferencia se debe a que este impacto presupuestario considera únicamente la DM2 conocida, que es casi la mitad de la DM estimada que incluye los casos no conocidos.

La población candidata a usar este dispositivo está formada por el 100% de los niños con DM1 (supuesto del informe [29]), el 72% de los pacientes adultos con DM1 y el 28% de pacientes adultos con DM2 que utilizarían MDI [45]. Por un lado, el uso de un 100% en los niños se supone sin justificación, y por otro, el estudio de Orozco-Beltrán et al. [45], no se desprende esta interpretación informada, y por lo tanto, no sería correcto utilizarlo como estimación de la población candidata a usar el Sistema Freestyle Libre®. Además, se estaría restando fiabilidad el ahorro que supone la introducción del nuevo dispositivo.

El documento aportado durante las alegaciones no solventa este tipo de limitaciones.

IV.2. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

El manejo de la DM es complejo y el seguimiento de la glucosa es la principal herramienta para realizar el control de la enfermedad. La American Association of Diabetes Educators (AADE) recomienda el establecimiento de estrategias individualizadas para la selección de dispositivos de monitorización de la glucosa. La toma de decisiones informada y compartida con el paciente debe tener en cuenta sus metas y expectativas respecto a los dispositivos, las fortalezas y debilidades de estos, el estatus socioeconómico y psicológico del paciente así como sus necesidades personales y clínicas [46].

Uno de los principales beneficios de la tecnología evaluada es que parece eliminar en gran medida la necesidad de punciones asociadas a la medición de la glucemia capilar. Esta eliminación de una gran parte de los pinchazos necesarios es una de las principales expectativas de las personas con diabetes con respecto a las innovaciones técnicas. Las autopunciones pueden resultar muy dolorosas y generar inconvenientes adicionales como cicatrices o callos. El dolor puede ser especialmente grave en el caso de niños que tengan que realizarse múltiples punciones diarias. Además, las autopunciones dolorosas pueden convertirse en una dificultad importante para el automanejo de la diabetes.

El FreeStyle Libre® no necesita calibrarse continuamente con mediciones de glucosa en sangre capilar (excepto en algunas circunstancias), aunque tampoco supone un reemplazo total de la AMGS capilar. Si bien, no se conoce con precisión las punciones necesarias ni, por tanto, el uso de tiras reactivas a utilizar con estos

dispositivos, es necesario comprobar la lectura de glucosa del sensor en las siguientes circunstancias: 1) si la glucosa está cambiando de forma rápida (más de 2 mg/dL por minuto); 2) para confirmar un estado de hipoglucemia o de hipoglucemia inminente; 3) si se experimentan síntomas que no coinciden con la lectura realizada por el dispositivo [16]; 4) para el cálculo preciso del bolo de insulina rápida en corrección de hiperglucemia. Por tanto, es necesario mantener ambos sistemas para asegurar un adecuado manejo de la enfermedad.

La satisfacción de los usuarios con el FreeStyle Libre®, según los resultados de una encuesta [47] y los numerosos relatos realizados por pacientes en sus blogs [14], es alta y, en general, los pacientes valoran positivamente la tecnología. Los resultados del impacto de la tecnología sobre la calidad de vida en los pacientes con DM1 y DM2 no son del todo claros y concluyentes [25–27,48]. Existe un movimiento reivindicativo entre los pacientes con diabetes y sus familiares (en el caso de menores) que demanda la entrada en la Cartera de Servicios de sistemas de monitorización que limiten la autopunción. Haciéndose eco de las reivindicaciones de la Federación Nacional de Diabetes y la Federación Andaluza de Diabéticos, en Andalucía, el Parlamento aprobó una proposición instando al Gobierno regional a financiar los sistemas flash de motorización de la glucosa para pacientes con múltiples inyecciones diarias de insulina; 10-15/PNLC-000056, Proposición no de ley relativa a la situación actual de los diabéticos en Andalucía (Aprobada por la Comisión de Salud, en sesión celebrada el día 15 de octubre de 2015).

Además, existen valoraciones positivas a favor del uso del Sistema FreeStyle Libre® por parte de un buen número de profesionales sanitarios [25–27,48].

Los efectos adversos notificados en los estudios realizados han sido poco frecuentes y de naturaleza leve, a nivel cutáneo (como rash, prurito o eritema). Los problemas de uso autopercibido por los pacientes en sus blog son diversos y entre ellos destaca que el sensor no siempre consigue llegar a la duración prometida y que a muchos pacientes se les cae antes de los 14 días, posiblemente por el contacto con el agua y/o la actividad física, para ello los pacientes intentan solucionar el problema con cinta adhesiva, aunque a veces necesitan reemplazar el sensor antes del tiempo establecido.

Una de las ventajas del sistema es que aporta mayor cantidad de información a los usuarios que la AMGS y aunque mide la glucosa intersticial de forma rápida con sólo unos segundos de retraso, no ofrece la monitorización continua de glucosa en tiempo real como otros

dispositivos y, por tanto, no ofrece la posibilidad de indicar con alarmas las medidas fuera del rango deseado. El sistema muestra los valores de las 8 horas anteriores y las tendencias de meses previos.

Esta información adicional puede facilitar el empoderamiento de las personas con diabetes que cuentan con más datos para afrontar el automanejo y tratamiento de la enfermedad. También puede facilitar la educación diabetológica por parte de los profesionales sanitarios. Si bien, es necesario tener en cuenta que hará falta entrenamiento para su interpretación y uso terapéutico [14]. Además, la capacidad para registrar y almacenar datos detallados de los niveles de glucosa y su tendencia supone algunos retos sobre su uso clínico y la privacidad de los pacientes, especialmente en pacientes menores. Además, estos datos se pueden compartir a través de Internet lo que requiere que se apliquen medidas específicas de protección de datos para asegurar la confidencialidad.

Es una tecnología aún emergente por lo que, por el momento, no hay investigaciones que permitan conocer con certeza: 1) ¿qué tipos de pacientes se beneficiarían más de su uso?, aunque los resultados apuntan hacia los pacientes con DM mayores de 4 años con MDI (pauta bolo-basal); 2) ¿cuál es su impacto real sobre la calidad de vida de los pacientes?; 3) ¿mejora la adherencia al tratamiento?; 4) ¿necesitan formación los pacientes para que aumente la efectividad en su uso?.

Un informe con los resultados de un panel de expertos realizado por la Alianza General de Pacientes y redactado por Fundamed, financiado por Abbott Laboratories S.L. [9], señala que: “la incorporación del nuevo sistema Flash de monitorización de glucosa al SNS, en su caso, podría realizarse paso a paso, teniendo en cuenta la necesidad de aportar datos para consolidar la evidencia, ya que actualmente se está construyendo. Una situación que podría plantearse sería empezar a utilizar esta tecnología en pacientes determinados, como por ejemplo en aquellos pacientes que no consiguen un buen control metabólico y que estando en régimen de inyecciones múltiples de insulina, manifiestan una historia de hipoglucemias recurrentes”.

En relación con los aspectos legales y el acceso a la tecnología, por el momento, hay algunas opciones disponibles en el mercado, pero no subvencionadas por el SNS, por lo que su uso y acceso depende más del usuario que del SNS.

IV.3. Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

Las Tablas 17-30 muestran la calidad de la evidencia sobre efectividad y seguridad del Sistema FreeStyle Libre®, según el sistema GRADE, para las variables de resultado definidas como críticas e importantes, sobre las que existen datos disponibles.

En relación con las limitaciones metodológicas, dado que el estudio IMPACT no es un estudio independiente (financiado por la industria), no se puede valorar exhaustivamente la existencia de otras fuentes de sesgo. La notificación selectiva de sesgo y otros sesgos se valoran como “riesgo incierto de sesgo”.

La dimensión de consistencia y el sesgo de publicación no ha sido aplicable en ningún caso al tratarse de un sólo estudio para cada pregunta de investigación. En la mayor parte de los casos la disminución de la puntuación se ha debido a la imprecisión de los resultados.

IV.3.1. Pacientes con DM1

IV.3.1.1. Seguridad

La evidencia acerca de la variable crítica “Eventos adversos graves” (Tabla 17) y variables importantes “Eventos adversos totales” (Tabla 18) y “Abandonos por eventos adversos” (Tabla 19) se ha considerado de baja calidad, por lo que es muy probable que nuevos estudios modifiquen el efecto obtenido. Esta reducción en el nivel de confianza se debe a la imprecisión observada en relación con la amplitud de los intervalos de confianza y el tamaño muestral.

Tabla 17. DM1: Nivel de evidencia (seguridad): variable crítica “Eventos adversos graves”

En pacientes con DM1 tratados con insulina y con los niveles de HbA1c bajo control, ¿el sistema FreeStyle Libre® produce más eventos adversos graves que la monitorización tradicional?				
		Valoración	Ajuste	
Evaluación de la calidad	Nº de estudios / puntuación inicial		1 estudio	4
	Factores que reducen la confianza	Limitaciones en el diseño del estudio	No importante	-
		Inconsistencia	-	-
		Naturaleza indirecta de la evidencia	No importante	-
		Imprecisión	Muy imprecisa ¹	-2
		Sesgo de publicación	-	-
	Puntuación final para la calidad de la evidencia			2
Resumen de la evaluación	Declaración sobre la calidad de la evidencia		Confianza baja en la estimación del efecto	
	Conclusión		Es muy probable que nuevos estudios modifiquen el efecto obtenido	

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 tanto a favor como en contra de la intervención (0.33, 4.86)

Tabla 18. DM1: Nivel de evidencia (seguridad): variable crítica “Eventos adversos totales”

En pacientes con DM1 tratados con insulina y con los niveles de HbA1c bajo control, ¿el sistema FreeStyle Libre® produce más eventos adversos totales que la monitorización tradicional?				
		Valoración	Ajuste	
Evaluación de la calidad	Nº de estudios / puntuación inicial		1 estudio	4
	Factores que reducen la confianza	Limitaciones en el diseño del estudio	No importante	-
		Inconsistencia	-	-
		Naturaleza indirecta de la evidencia	No importante	-
		Imprecisión	Muy imprecisa ¹	-2
		Sesgo de publicación	-	-
	Puntuación final para la calidad de la evidencia			2
Resumen de la evaluación	Declaración sobre la calidad de la evidencia		Confianza baja en la estimación del efecto	
	Conclusión		Es muy probable que nuevos estudios modifiquen el efecto obtenido	

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 50% (n = 486). El intervalo de confianza del RR incluye un efecto relevante en contra de la intervención (0.81, 1.34)

Tabla 19. DM1: Nivel de evidencia (seguridad): variable importante “Abandonos por eventos adversos”

En pacientes con DM1 tratados con insulina y con los niveles de HbA1c bajo control, ¿el sistema FreeStyle Libre® produce más abandonos por eventos adversos que la monitorización tradicional?				
			Valoración	Ajuste
Evaluación de la calidad	Nº de estudios / puntuación inicial		1 estudio	4
	Factores que reducen la confianza	Limitaciones en el diseño del estudio	No importante	-
		Inconsistencia	-	-
		Naturaleza indirecta de la evidencia	No importante	-
		Imprecisión	Muy impreciso ¹	-2
		Sesgo de publicación	-	-
	Puntuación final para la calidad de la evidencia			2
Resumen de la evaluación	Declaración sobre la calidad de la evidencia			Confianza baja en la estimación del efecto
	Conclusión			Es muy probable que nuevos estudios modifiquen el efecto obtenido

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 débil a favor y uno muy fuerte en contra de la intervención (0.75, 230.1)

IV.3.1.2. Efectividad

Las variables críticas “Reducción de eventos de hipoglucemia grave” (Tabla 20) y “Niveles de HbA1c” (Tabla 21) han mostrado una evidencia de calidad baja y moderada, respectivamente. Por tanto, el verdadero efecto es poco probable (para la reducción de eventos de hipoglucemia grave) y probable (para los niveles de HbA1c) que esté cerca del efecto estimado, pero hay posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que éstos puedan modificar el resultado.

Por su parte, la evidencia en cuanto a la variable importante “Tiempo en hipoglucemia bioquímica” (Tabla 22) ha sido de calidad moderada. No se ha realizado la valoración GRADE para la variable importante “calidad de vida relacionada con la salud” al reportarse datos sobre diferentes cuestionarios cuando no existe un “gold standard” sobre la medición de la calidad de vida en diabetes. Además, los cuestionarios miden constructos relacionados con la calidad de vida pero diferentes entre sí, como preocupación, frecuencia percibida de hiper- o hipoglucemia, o satisfacción.

Tabla 20. **DM1: Nivel de evidencia (efectividad): variable crítica “Eventos de hipoglucemia grave”**

En pacientes con DM1 tratados con insulina y con los niveles de HbA1c bajo control, ¿el sistema FreeStyle Libre® es más efectivo que la monitorización tradicional en la reducción de los eventos de hipoglucemia grave?

		Valoración	Ajuste	
Evaluación de la calidad	Nº de estudios / puntuación inicial	1 estudio	4	
	Factores que reducen la confianza	Limitaciones en el diseño del estudio	No importante	-
		Inconsistencia	-	-
		Naturaleza indirecta de la evidencia	No importante	-
		Imprecisión	Muy impreciso ¹	-2
		Sesgo de publicación	-	-
	Puntuación final para la calidad de la evidencia			2
Resumen de la evaluación	Declaración sobre la calidad de la evidencia		Confianza baja en la estimación del efecto	
	Conclusión		Es muy probable que nuevos estudios modifiquen el efecto obtenido	

¹ El tamaño muestral es menor al necesario para detectar un RR de 0.75 ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$) 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 (0.11, 3.95)

Tabla 21. **DM1: Nivel de evidencia (efectividad): variable crítica “Niveles de HbA1c”**

En pacientes con DM1 tratados con insulina y con dichos niveles bajo control, ¿el sistema FreeStyle Libre® produce, frente a la monitorización tradicional, un empeoramiento de los niveles de HbA1c?				
			Valoración	Ajuste
Evaluación de la calidad	Nº de estudios / puntuación inicial		1 estudio	4
	Factores que reducen la confianza	Limitaciones en el diseño del estudio	No importante	-
		Inconsistencia	-	-
		Naturaleza indirecta de la evidencia	No importante	-
		Imprecisión	Impreciso	-1
		Sesgo de publicación	-	-
	Puntuación final para la calidad de la evidencia			3
Resumen de la evaluación	Declaración sobre la calidad de la evidencia			Confianza moderada en la estimación
	Conclusión			Es probable que nuevos estudios modifiquen el efecto obtenido

¹ 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).

Tabla 22. **DM1: Nivel de evidencia (efectividad): variable importante “Tiempo en hipoglucemia bioquímica (<70 mg/dL)”**

En pacientes con DM1 tratados con insulina y con los niveles de HbA1c bajo control, ¿el sistema FreeStyle Libre® es más efectivo que la monitorización tradicional en la reducción del tiempo en hipoglucemia bioquímica?

			Valoración	Ajuste
Evaluación de la calidad	Nº de estudios / puntuación inicial		1 estudio	4
	Factores que reducen la confianza	Limitaciones en el diseño del estudio	No importante	-
		Inconsistencia	-	-
		Naturaleza indirecta de la evidencia	No importante	-
		Imprecisión	Impreciso ¹	-1
		Sesgo de publicación	-	-
	Puntuación final para la calidad de la evidencia			3
Resumen de la evaluación	Declaración sobre la calidad de la evidencia			Confianza moderada en la estimación
	Conclusión			Es probable que nuevos estudios modifiquen el efecto obtenido

¹ 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 ($n = 350$).

Tabla 23. Evaluación de la calidad de la evidencia (DM1)

Nº Estudios	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad global de la evidencia
Eventos adversos graves						
1	No importante	-	No importante	Muy impreciso	-	++
Eventos adversos totales						
1	No importante	-	No importante	Muy impreciso	-	++
Abandonos por eventos adversos						
1	No importante	-	No importante	Muy impreciso	-	++
Reducción de los eventos de hipoglucemia grave						
1	No importante	-	No importante	Muy impreciso	-	++
Niveles de HbA1c						
1	No importante	-	No importante	Impreciso	-	+++
Tiempo en hipoglucemia bioquímica (<70 mg/dL)						
1	No importante	-	No importante	Impreciso	-	+++
Calidad de vida relacionada con la salud						
1	No importante	-	No importante	Impreciso	-	+++

V. Discusión

Se ha valorado la seguridad, efectividad y coste-efectividad del sistema de monitorización de glucosa FlashStyle Libre® en dos subpoblaciones de pacientes con DM con objetivos terapéuticos distintos, a partir de dos ECAs (solo uno de ellos recientemente publicado para el momento de finalización de este informe), de una evaluación económica y de un estudio de impacto presupuestario.

El estudio IMPACT, en personas con DM1, encuentra que el dispositivo muestra una seguridad aceptable, sin ningún EA grave que pueda ser atribuido a él, y sin diferencias significativas entre grupos en cuanto a dichos EAs graves. La detección de diferencias significativas en eventos infrecuentes requiere de un gran tamaño muestral, objetivo para el cuál no estaba diseñado el estudio; sin embargo, no parece que estos puedan ser atribuidos al uso del dispositivo. Por otra parte, la investigación sobre sistemas de monitorización de glucosa indica que se trata de una tecnología segura, cuyos EAs se producen sobre todo en la zona de inserción del sensor y son de naturaleza leve [12]. Por tanto, a pesar de la baja calidad general de la evidencia obtenida en este informe, se ha considerado que el nivel de seguridad del dispositivo es aceptable. En cualquier caso, la recomendación de uso para los pacientes siempre debería acompañarse de una cuidada explicación de sus posibles efectos adversos y su balance riesgo/beneficios, en un marco de toma de decisiones compartida.

El estudio IMPACT evaluó la efectividad del dispositivo sobre la reducción del tiempo en hipoglucemia bioquímica en pacientes con DM1 con el nivel de HbA1c controlado (<7.5%) y en tratamiento con insulina al menos 3 meses antes. Los resultados mostraron una reducción estadística y clínicamente significativa de 1.24 horas/día de media, en el que el límite inferior del intervalo de confianza alcanzó un valor también clínicamente relevante (0.77 horas/día). Estas diferencias ocurrieron tanto en el período diurno como en el nocturno, y se extienden también de forma significativa a umbrales más bajos de hipoglucemia (55, 45 y 40 mg/dL) y al número de eventos observados. En consonancia con estos resultados, las medidas evaluadas de variabilidad glucémica también mostraron diferencias significativas a favor de la intervención. Además, todas estas mejoras ocurrieron sin que se produjese un incremento de los niveles de HbA1c, condición necesaria para considerar un resultado exitoso de la intervención.

Entre las medidas de salud auto-informadas por los pacientes, se obtuvieron diferencias significativas en el *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ), con un efecto fuerte en la escala de satisfacción. La robustez de este resultado se ve afianzada por el obtenido en la subescala de satisfacción de la escala *Diabetes Quality of Life* (DQoL). Así, entre los diferentes constructos medidos por estos cuestionarios de calidad de vida en el área de la diabetes (preocupación, estrés, impacto en la vida diaria, etc), el uso del dispositivo parece influir especialmente sobre la satisfacción del paciente con su uso (aunque también se obtuvo una mejoría significativa en la frecuencia percibida de hiperglucemias). Sin embargo, el uso de diferentes escalas y subescalas plantea un problema de multiplicidad, sin que se hayan realizado ajustes en el nivel de significación exigido (0.05) ni cálculos realizados a priori sobre la potencia estadística necesaria para detectar diferencias clínicamente relevantes.

En España, existe un movimiento de reivindicación por parte de las personas con diabetes y sus familiares que apoya la incorporación de este sistema a la Cartera de Servicios. Señalan especialmente la capacidad del sistema flash de sustituir las múltiples autopunciones diarias y el alivio de dolor que estas producen, así como la cantidad de información que proporciona el dispositivo para la toma de decisiones en el automanejo.

Desde un punto de vista de la efectividad, la evidencia es limitada y ha sido valorada como de calidad baja/moderada, según la variable analizada. La variable principal del estudio “tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dL)” no se ha considerado como variable “crítica”, según la metodología GRADE, sino como una variable indirecta o subrogada de la variable final “hipoglucemia grave” (aquella que requiere la ayuda de otra persona). Para esta variable la tasa de ocurrencia fue menor en el grupo experimental, si bien la diferencia quedó lejos de la significación estadística. Tal como se comentó previamente para los EAs graves, se requeriría un tamaño muestral muy grande para detectar diferencias significativas en la tasa de estos eventos. Sin embargo, existe evidencia que muestra que los episodios leves predicen significativamente los eventos de hipoglucemia grave [49], así como las hipoglucemias asintomáticas [50], que a su vez se relacionan con efectos adversos graves [51]. Por otra parte, los eventos no graves pueden por sí mismos afectar a la calidad de vida y/o rendimiento laboral de las personas afectadas [45,52].

El uso del dispositivo podría ser especialmente útil para pacientes con baja adherencia a la monitorización convencional de glucosa, por la

inconveniencia o el dolor que les ocasiona la medición de glucemia capilar; sin embargo, en el único estudio publicado los participantes eran pacientes con DM1 con buen control glucémico y un alto grado de motivación y cumplimiento con los controles glucémicos tradicionales. La exclusión de los usuarios con mal control metabólico o con hipoglucemias desapercibidas limita la posibilidad de generalizar estos beneficios a poblaciones más amplias de las personas con DM1, incluidos los jóvenes. Queda por tanto evaluar los posibles beneficios de este sistema en pacientes que habitualmente usan menos intensamente los sistemas de monitorización glucémica. Otro subgrupo de pacientes que teóricamente podrían beneficiarse del empleo del dispositivo son aquellos con una historia previa de hipoglucemias graves, con temor a las hipoglucemias o con hipoglucemias inadvertidas. Otra cuestión a considerar, y que debería tenerse en cuenta de cara a una futura financiación por los servicios sanitarios públicos, es el hecho de que este y otros sistemas de monitorización continua de glucosa podrían ser útiles a algunos pacientes en periodos cortos de tiempo, que los propios pacientes y los profesionales a su cuidado podrían utilizar para optimizar la dosificación de la insulina, descartar hipoglucemias nocturnas o inadvertidas, o detectar patrones glucémicos individuales. El hecho de que el FreeStyle Libre® sea un sistema híbrido que permite medir también la glucemia capilar lo hace especialmente versátil para combinar la monitorización continua con la AMGS. Se necesitan nuevos estudios que clarifiquen estas cuestiones.

Con respecto a la evaluación económica del Sistema FreeStyle Libre®, destaca principalmente el cuestionable uso de algunos inputs relevantes del modelo de decisión y sus fuentes, como por ejemplo, la reducción de riesgos relativos a partir de la efectividad, las utilidades, el uso de recursos y costes unitarios y la mortalidad. Además, carece de un análisis de sensibilidad que aporte robustez a los resultados del caso base apoyando la toma de decisión. Se pone de manifiesto también la opacidad de la plataforma de implementación sin la posibilidad de realizar modificaciones de inputs o simulaciones adicionales. A pesar de que la documentación aportada en el proceso de alegaciones supera algunas de las incertidumbres y limitaciones, a la vez que aporta un análisis de sensibilidad *de novo*, se requiere un análisis de sensibilidad determinístico univariante más amplio así como un análisis de escenarios, junto con la implementación correcta de un análisis de sensibilidad probabilístico, recomendados por la GEE [19], con el objetivo de aportar información sobre la robustez del resultado y, por lo tanto, sobre su fiabilidad para la toma de decisiones.

Por su parte, a pesar de algunas limitaciones, se informa de manera suficiente sobre el impacto presupuestario del uso del Sistema FreeStyle Libre® en el SNS. Estas limitaciones radican en el uso de las tasas de incidencia, prevalencia y penetración así como en la consideración de los costes evitados.

Se debe señalar que el equipo investigador de este informe realizó una valoración crítica sobre el informe de evaluación económica presentada por Abbott; al que esta empresa tuvo acceso para que pudiera ejercer su derecho a presentar alegaciones sobre las limitaciones identificadas durante la evaluación. Una vez superado el plazo inicialmente acordado para la fase de alegaciones, Abbott aportó un nuevo informe [30] con aclaraciones y modificaciones del informe inicial, a la luz de las limitaciones identificadas en el informe preliminar de SESCS. Esta experiencia en el flujo e intercambio de información entre Abbott y el equipo de investigación de este informe, hace pertinente que en este apartado de discusión se proponga al MSSSI el diseño de un marco/protocolo que establezca una hoja de ruta en el flujo de información, elaboración del documento final y proceso de revisión externa para los informes de ETS propuestos por el fabricante de la nueva tecnología y que cuenten con una evaluación económica suministrada por ellos mismos. La existencia de este marco ayudaría, por un lado, a evitar las limitaciones encontradas en la evaluación económica aportada por la industria, y por otro, a mejorar las sinergias entre la industria y el equipo de investigación en la elaboración del informe de ETS.

VI. Conclusiones

VI.1. Seguridad y efectividad

- Existe escasa evidencia científica sobre la seguridad y efectividad del Sistema FreeStyle Libre®, basada exclusivamente en dos ECAs financiados por la industria (uno recientemente publicado con pacientes con DM1 y el otro, con pacientes con DM2, no publicado en el momento de emitir este informe de evaluación de tecnologías sanitarias).
- La evidencia existente sobre la seguridad del Sistema FreeStyle Libre®, en comparación con la monitorización tradicional, es de baja calidad. Sin embargo, no se ha observado ningún evento adverso grave que pueda ser atribuido al dispositivo y la investigación previa sobre sistemas de monitorización continua de glucosa muestra que se trata de dispositivos seguros que en general tan solo producen EAs leves en la zona de inserción del sensor. En cualquier caso, la recomendación de su uso debería acompañarse de una explicación detallada al paciente con DM sobre sus posibles efectos adversos y su balance riesgo/beneficios, en un marco de toma de decisiones compartida.
- La evidencia existente sobre la efectividad del dispositivo para disminuir la tasa de hipoglucemias graves en pacientes con DM1 es de baja calidad. Sin embargo, existe evidencia de calidad moderada de que el dispositivo es más efectivo que la monitorización tradicional para reducir los eventos y el tiempo transcurrido en hipoglucemia bioquímica (definida según distintos umbrales), tanto durante el día como durante la noche, en pacientes con DM1 con los niveles de HbA1c controlados (<7.5%).
- Existe evidencia de calidad moderada de que dichas mejoras ocurren sin que se produzca un empeoramiento de los niveles de HbA1c.
- Existe evidencia de baja calidad que el uso de dispositivo aumenta los niveles de satisfacción de los pacientes con el tratamiento.

VI.2. Análisis económico

- La búsqueda electrónica no permitió identificar evaluaciones económicas publicadas.
- Los resultados del estudio de evaluación económica [28] cedido por Abbott presentan áreas de incertidumbre y limitaciones asociadas al uso de determinados inputs relevantes del modelo, y la ausencia de un análisis de sensibilidad. A pesar que la documentación aportada en el proceso de alegaciones supera algunas de ellas a la vez que aporta un análisis de sensibilidad *de novo*, el estudio sigue presentando incertidumbres y limitaciones, a la vez que el análisis de sensibilidad no se implementa correctamente en todas sus acepciones, y no es lo suficientemente completo e informativo. Esto implica que los resultados deben ser interpretados con cautela para emitir alguna recomendación sobre el uso del Sistema FreeStyle Libre® en pacientes con DM. Por su parte, a pesar de algunas limitaciones, se informa de manera suficiente sobre el impacto presupuestario del uso del Sistema FreeStyle Libre® en pacientes con DM.

VII. Recomendaciones

- A partir de la evidencia evaluada, se realiza una **recomendación condicionada a favor** del uso del Sistema FreeStyle Libre® para pacientes con DM1 con los niveles de HbA1c controlados (<7.5%), y con una buena adherencia previa en el uso de la automonitorización de glucosa en sangre.
- Se requiere disponer de mayor evidencia científica sobre la efectividad y coste-efectividad del Sistema FreeStyle Libre® antes de hacer alguna recomendación fuerte.
- Se requiere una evaluación económica que aporte mayor robustez ante la incertidumbre de los parámetros utilizados a través de un análisis de sensibilidad más amplio y completo antes de hacer alguna recomendación fuerte.

Autores y revisores externos

Autores

- *Lilisbeth Perestelo-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Tenerife, España.
- *Amado Rivero-Santana*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Tenerife, España.
- *Borja García-Lorenzo*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Tenerife, España.
- *Iván Castilla-Rodríguez*. Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas. Universidad de La Laguna. Tenerife, España.
- *Laura Vallejo-Torres*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Tenerife, España. Department of Applied Health Research. University College London. London, Reino Unido.
- *Lidia García-Pérez*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Tenerife, España.
- *Yolanda Álvarez-Pérez*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Tenerife, España.
- *Ana Toledo-Chávarri*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Tenerife, España.
- *Raul Quiros-López*. Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Marbella. España.

- *Leticia Cuéllar-Pompa*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Tenerife, España.
- *Pedro Serrano-Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Tenerife, España.

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad. Ser revisor externo NO lleva implícito estar de acuerdo con las conclusiones. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles y han sido formuladas a partir de conocimiento disponible que ha sido considerado válido, tras haber recibido y valorado todas las opiniones aportadas por los revisores.

- *Marisol Ruiz de Adana*. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Málaga, España.
- *Mauro Boronat*. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria, España.
- *Pedro de Pablos-Velasco*. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria, España.
- *Sonia García-Pérez*. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid. España.

Representante de pacientes

- *Rubén Celada*. Associació de Diabètics de Catalunya, Barcelona. España.

Empresas contactadas

- Abbott Laboratories S.A.
- Bayer Hispania S.L.

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

Declaración de intereses

Los autores del presente informe, así como el resto de sus revisores externos, declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Referencias

1. Langendam M, Luijf Y. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;1(2):CD008101.
2. Golden S, Sapir T. Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring in Diabetes: Summary of a Comparative Effectiveness Review. *J. Manag. Care Pharm.* 2012;18(6):S3–17.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin. Diabetes.* 2015;33(2):97–111.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37(SUPPL.1).
5. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88–93.
6. Wagner J, Malchoff C, Abbott G. Invasiveness as a barrier to self-monitoring of blood glucose in diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2005;7(4):612–9.
7. Heinemann L. Finger pricking and pain: a never ending story. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2008;2(5):919–21.
8. Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M, et al. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2011;5(4):952–65.
9. Delgado E, Franch J, Sarria A, Gómez del Pulgar M, Toledo A, Ruiz A, et al. Sistema flash de monitorización de glucosa y su aplicación a la realidad clínica española. Alianza General de Pacientes. Madrid: 2015.
10. Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R, et al. Characterizing Glucose Exposure for Individuals with Normal Glucose Tolerance Using Continuous Glucose Monitoring and Ambulatory Glucose Profile Analysis. *Diabetes Technol. Ther.* 2008 Jun;10(3):149–59.
11. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for Standardizing Glucose Reporting and Analysis to Optimize Clinical Decision

- Making in Diabetes: The Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol. Ther.* 2013 Mar;15(3):198–211.
12. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Lorenzo B, Vallejo-Torres L, De la Rosa-Merino H, Castellano-Fuentes C, 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. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2015.
 13. Distiller LA, Cranston I, Mazze R. First Clinical Experience With FreeStyle Libre Pro Flash Glucose Monitoring (FGM): Characterizing Glycemic Control With Ambulatory Glucose Profile (AGP) Analysis in South Africa. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2016;
 14. Heinemann L, Freckmann G. CGM Versus FGM; or, Continuous Glucose Monitoring Is Not Flash Glucose Monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2015;9(5):947–50.
 15. 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):150714062940004.
 16. Abbot Diabetes Care. Manual de Usuario. FreeStyle Libre. Sistema Flash de Monitorización de Glucosa. Madrid: 2015.
 17. 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.
 18. 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.
 19. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur. J. Heal. Econ.* 2010 Oct;11(5):513–20.
 20. Hausmann A, Blasco JA. Elaboración y validación de instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: Manual para la Evaluación Ética en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Agencia Laín Entralgo; 2010.
 21. EUnetHTA. The HTA Core Model. 2016.


22. Abbott Diabetes Care. An Evaluation of Novel Glucose Sensing Technology on Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes (IMPACT) [Internet]. 2016 [Accedido 5-08-2016]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02232698?term=NCT02232698&rank=1>
23. Abbott Diabetes Care. An Evaluation of a Novel Glucose Sensing Technology in Type 2 Diabetes (REPLACE) [Internet]. 2016 [Accedido 5-08-2016]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02082184?term=NCT02082184&rank=1>.
24. 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;6736(16):1–10.
25. Abbott Diabetes Care. An Evaluation of Novel Glucose Sensing Technology on Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes (IMPACT). 2016.
26. 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;6736(16):1–10.
27. Abbott Diabetes Care. An Evaluation of a Novel Glucose Sensing Technology in Type 2 Diabetes (REPLACE). 2016.
28. Casado MA., Echave M, Amari A. Sistema Flash de Monitorización de Glucosa FreeStyle Libre. Análisis Coste-Utilidad. Adaptación de IMS CORE Diabetes Model. Madrid, España: 2016.
29. Casado M, Echave M, Amaro A. Sistema Flash de Monitorización de Glucosa FreeStyle Libre. Análisis de Impacto Presupuestario. 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). Madrid, España: 2016.
30. Martín Saborido C. Comentarios a la valoración crítica de la evaluación económica del Sistema Flash de Monitorización de Glucosa FreeStyle Libre. Madrid: 2016.
31. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting Long-term Clinical Outcomes, Costs and Costeffectiveness of Interventions in Diabetes Mellitus (Types 1 and 2) to Support Clinical and Reimbursement Decision-making. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004 Jan 2;20(sup1):S5–26.

32. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004 Oct;47(10):1747–59.
33. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013;16(2):231–50.
34. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac. Sanit*. 2002;16(4):334–43.
35. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting Long-term Clinical Outcomes, Costs and Costeffectiveness of Interventions in Diabetes Mellitus (Types 1 and 2) to Support Clinical and Reimbursement Decision-making. *Curr. Med. Res. Opin*. 2004 Jan;20(sup1):S5–26.
36. McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. Validation of the IMS CORE diabetes model. *Value Heal*. 2014;17(6):714–24.
37. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004 Oct;47(10):1747–59.
38. Matza L, Stewart K, Davies E, Hellmund R, Polonsky W, Kerr D. Health State Utilities Associated With Glucose Monitoring Devices. *Value Heal*. 2016 Nov;In press.
39. Menéndez Torre E, Tartón García T, Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayor R, López Fernández ML. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. *Av. en Diabetol*. 2012 Jan;28(1):3–9.
40. Oblikue Consulting S.L. Base de Datos de Costes Sanitarios eSalud [base de datos en Internet] [Internet]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcost.es>

41. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac. Sanit.* 2002;16(4):334–43.
42. Vallejo-Torres L, Garcia-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, García-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. Santa Cruz de Tenerife: 2015.
43. Vallejo-Torres L, Garcia-Lorenzo B, Garcia-Pérez L, Linertová R, Serrano-Aguilar P. Disponibilidad a pagar de la sociedad española por un Año de Vida Ajustado por Calidad. Santa Cruz de Tenerife: 2017.
44. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value Heal.* 2014;17(1):5–14.
45. 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.
46. Statement AP, Statement AP, Education DS, Education DS. AADE position statement. Individualization of diabetes self-management education. *Diabetes Educ.* 2007;33(1):45–9.
47. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J, 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. *Diabetes Technol. Ther.* 2016;18:A73.
48. Abbott Diabetes Care. Dossier del Sistema Flash de Monitorización de Glucosa FreeStyle Libre. Madrid: 2016.
49. Sreenan S, Andersen M, Thorsted BL, Wolden ML, Evans M. Increased Risk of Severe Hypoglycemic Events with Increasing Frequency of Non-severe Hypoglycemic Events in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2014;5(2):447–58.
50. Unger J. Uncovering undetected hypoglycemic events. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2012;5:57.
51. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2008;25(4):501–4.
52. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. Understanding the Economic Burden of Nonsevere Nocturnal Hypoglycemic Events: Impact on Work Productivity, Disease Management, and Resource Utilization. *Value Heal.* 2013;16(8):1140–9.

Anexos

Anexo 1. Ficha técnica del Sistema Flash de monitorización de glucosa FreeStyle Libre®

<p>Modelo: FreeStyle Libre®</p> <p>Fabricante: Abbott Diabetes Care Inc.</p>	
Sensor	
<ul style="list-style-type: none">• Tamaño del sensor: 35 mm de diámetro y 5 mm de altura• Peso del sensor: 5 gramos• Fuente de alimentación del sensor: pila de óxido de plata• Vida útil del sensor: hasta 14 días• Memoria del sensor: 8 horas (lecturas de glucosa almacenadas cada 15 minutos)• Temperatura de la superficie de la piel para el funcionamiento del sensor: 10°C a 45°C• Temperatura de almacenamiento del aplicador del sensor y del paquete del sensor: 4°C a 30°C• Humedad relativa de funcionamiento y almacenamiento: 10-90%, no condensante• Resistencia al agua del sensor: IP27: Resistente a inmersión en 1 metro de agua durante un máximo de 30 minutos• Altitud de funcionamiento y almacenamiento: -381 metros a 3048 metros	
Lector	
<ul style="list-style-type: none">• Información sobre tendencia de la glucosa• Información y/o alarmas sobre el tiempo restante de vida útil del sensor• No precisa calibraciones tras inserción del sensor• Medidor de cetonas y glucosa en sangre integrado• Registro avanzado de eventos (insulina, alimentación, ejercicio,...) a las mediciones de glucosa/cetonas• Almacenamiento de datos: 90 días• Pantalla en color• Dimensiones: 95 x 60 x 16 mm• Peso con baterías instaladas: 65 g• Batería recargable. Duración aproximada: 7 días de uso normal• Fuente de alimentación: pila de ión de litio• Memoria del lector: 90 días de uso normal• Temperatura de funcionamiento: 10 a 45 °C• Temperatura de almacenamiento del lector: -20 a 60°C• Protección contra humedad: mantener seco• Tiempo de espera de la pantalla: 60 seg (120 seg cuando se inserta tira reactiva)• Radiofrecuencia: 13.56Hz• Puertos de datos: Micro USB• Requisitos mínimos del ordenador: sólo compatible con EN60950-1• Vida útil media: 3 años de uso normal	

- Margen de las tiras reactivas de glucosa: 20 a 500 mg/dL
- Margen de las tiras reactivas para cuerpos cetónicos: 0.0 a 8.0 mmol/L

Anexo 2. Estrategia de búsqueda

Medline y PreMedline / OvidSP

1	Flash glucose monitoring system.tw.	3
3	(FreeStyle adj1 (Free or Libre)).tw.	4
4	1 or 2	6

Embase / Elsevier

#4	#1 OR #2 AND [embase]/lim	13
#3	#1 OR #2	13
#2	(freestyle NEAR/1 (free OR libre)):ab,ti	10
#1	'flash glucose monitoring system':ab,ti	8

Cochrane / Cochrane Library

#1	'flash glucose monitoring system':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#2	freestyle Libre or freestyle free:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#3	#1 or #2	3

SCI, SSCI / Web of Science

#1	Tema: ("flash glucose monitoring system" or "freestyle Libre" or "freestyle free") OR Título: ("flash glucose monitoring system" or "freestyle Libre" or "freestyle free") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años	4
----	---	---

Anexo 3. Herramienta para evaluar el riesgo de sesgo (Colaboración Cochrane)

Revisor:	Fecha:
REVISIÓN SISTEMÁTICA: FreeStyle Libre® para la DM1 y DM2	
Nº Estudio:	Primer autor:
Fecha de publicación:	Revista:

Item	Evaluación	Apoyo para la valoración
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 más largo plazo) [> 3 meses]		
Notificación selectiva (sesgo de notificación)		
Otros sesgos		
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio		
Libre de conflictos de interés		

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.*

Anexo 4. Criterios para evaluar la calidad metodológica de las evaluaciones económicas

Pregunta de investigación y objetivos del estudio	Respuesta
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, gravedad, niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	
Perspectiva	
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	
Opciones a comparar	
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	
Tipos de evaluación	
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?	
Datos de eficacia/efectividad	
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia o efectividad?	
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	
Medida de resultados	
10. ¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	
Utilización de recursos y costes	
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	
13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	
Horizonte temporal de los costes y beneficios	

14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	
Modelización	
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?	
Descuentos para costes y beneficios	
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	
Variabilidad e incertidumbre	
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	
Equidad	
19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desagregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	
Transferibilidad de resultados	
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	
Presentación de resultados	
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (RCEI) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	
Limitaciones del trabajo	
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	
Conclusiones	
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?	
Conflictos de intereses	
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de intereses?	
Respuestas: Sí, No, En parte, No procede	
Valoración propia de la calidad metodológica a partir del instrumento de López Bastida et al. [19]	

Anexo 5. Riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos

Estudio IMPACT (DM1) [25,26]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Los participantes fueron asignados de forma aleatoria a los grupos control (asignación aleatoria 1:1), mediante el método “biased-coin minimization”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Asignación centralizada
Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados notificados por el paciente)	Riesgo incierto de sesgo	No cegados, aunque el resultado y el resultado de la medición no parecen estar influenciados por la falta de cegamiento
Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados objetivos)	Riesgo incierto de sesgo	No cegados, aunque el resultado y el resultado de la medición no parecen estar influenciados por la falta de cegamiento
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo) [≤ 3 meses]	Bajo riesgo de sesgo	De los 328 participantes reclutados en el estudio, 252 completaron el protocolo. El análisis de la variable principal se desarrolló a partir de la población completa, full analysis set (FAS). Los análisis de las variables secundarias se realizaron con población FAS y población por protocolo (PP). La población FAS fue constituida a

Estudio IMPACT (DM1) [25,26]

Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
		partir de la población por intención de tratamiento (ITT) que incluía a todos los participantes aleatorizados. Las participantes con prueba positiva de embarazo durante el estudio fueron excluidas de la población FAS. La población PP la constituyeron los participantes que finalizaron el estudio y no presentaron violación del protocolo
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [> 3 meses]	Bajo riesgo de sesgo	De los 328 participantes reclutados en el estudio, 252 completaron el protocolo. El análisis de la variable principal se desarrolló a partir de la población completa, full analysis set (FAS). Los análisis de las variables secundarias se realizaron con población FAS y población por protocolo (PP). El 65% de los pacientes del grupo experimental redujo su tiempo de hipoglucemia a los 6 meses en más del 30%, frente a un 33% en el grupo control
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Se informan los resultados de los principales desenlaces de interés
Otros sesgos	Riesgo incierto de sesgo	El estudio no está publicado, por lo que se desconoce si el estudio está libre de otras fuentes de sesgo
Prevención de la influencia	Alto riesgo de	El estudio fue financiado por Abbot Diabetes Care. Los patrocinadores diseñaron el

Estudio IMPACT (DM1) [25,26]

Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
inapropiada de los financiadores del estudio	sesgo	protocolo del estudio con el investigador principal y proporcionaron todos los materiales para el estudio. Los patrocinadores estaban implicados en la recolección de los datos, análisis y reporte de resultados, aunque no participaron en la interpretación y escritura del texto. Los patrocinadores financiaron la publicación del artículo y su gestión durante el proceso de publicación
Libre de conflictos de interés	Alto riesgo de sesgo	Los autores han sido financiados por Abbot Diabetes Care

Anexo 6. Lista de verificación de aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

DIMENSIÓN		Sí / No
Ética		
1.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones éticas?	Sí
1.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser éticamente relevantes?	No
Organizativa		
2.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿requiere de cambios organizativos?	No
2.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser desde el punto de vista organizativo relevantes?	No
Pacientes / Social		
3.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones sociales?	Sí
3.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser socialmente relevantes?	Sí
Legal		
4.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones legales?	No
4.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser legalmente relevantes?	No
Fuente: HTA Core Model® de EUnethTA (http://www.eunethta.eu/hta-core-model)		

