

Kort-HTA

Kontinuerlig glukosmätning med FreeStyle Libre: effekt på HbA1c hos typ 1 diabetiker

Therese Svanberg, Jenny Kindblom

HTA-centrum, Göteborg

Ställd fråga

Kan kontinuerlig blodsockermätning (real time CGM) via FreeStyle Libre signifikant förbättra HbA1c hos patienter med typ 1 diabetes (och medföra att fler når målvärdet HbA1c mindre än 52 mmol/mol utan ökad incidens av hypoglykemier)?

Frågeställare

Dick Stockelberg, verksamhetschef medicinkliniken Södra Älvsborgs Sjukhus

HTA-centrums bedömning

Det saknas studier där den nya teknologin FreeStyle Libre för glukosmätning utvärderats avseende effekter på HbA1c eller patientrelaterade utfallsmått. Mätnoggrannheten med den nya teknologin har utvärderats i en studie som bedöms hålla hög kvalitet och som påvisar adekvat noggrannhet. Kostnadsjämförelse mellan kapillärmätning, konventionell CGM (kontinuerlig glukosmätning) och FreeStyle Libre visar att FreeStyle Libre är klart billigare än CGM men dyrare än kapillärmätning. Hälsoekonomiska data avseende patientrelaterade utfallsmått saknas.

Bakgrund

Att mäta glukos ofta, så kallad hög-frekvenstestning, är kopplat till gynnsamma effekter avseende metabol kontroll hos både barn och vuxna med diabetes (Ziegler et al. 2011, Pfützner et al. 2015).

Kontinuerlig glukosmätning- CGM

För att underlätta högfrekvenstestning, och för att erhålla en stor mängd glukos-mätningar, har flera olika system för kontinuerlig glukosmätning (CGM, continuous glucose monitoring), utvecklats under de senaste 10 åren. Meta-analyser som utvärderat CGM avseende metabol kontroll har påvisat en minskning av HbA1c, mest uttalat för patienter med höga HbA1c-värden.

Ett CGM-system fungerar genom att en subkutan sensor applicerad t ex i midjeregionen eller på överarmens baksida mäter glukoskoncentrationer och kontinuerligt överför en signal till en mottagare. Mottagaren kan sitta i en insulinpump (i nuläget finns dock inte system där glukosnivån automatiskt kopplas ihop med åtgärder avseende insulintillförseln i insulinpumpen) eller vara extern. Befintliga CGM-system kräver kalibrering dagligen genom kapillärmätningar (genom stick i t ex finger två gånger dagligen). Den information som CGM-systemen ger utöver glukosnivå inkluderar trender för förändring samt en kurva över det senaste dygnets glukosnivåer. Vidare finns ett antal larmfunktioner där låga och höga värden respektive snabb ökning och minskning av glukosnivåerna indikeras med ljud och eller vibration. En CGM-sensor kan användas i 7 dagar och måste därefter bytas.

"Flash glucose monitoring"- FGM, en ny metod för kontinuerlig glukosmätning

Ett nytt system för kontinuerlig glukosmätning kallat flash glucose monitoring, FGM, har utvecklats av företaget Abbott och har varunamnet FreeStyle Libre. Systemet bygger på en sensorteknologi som ger dels mätstabilitet med endast en kalibrering i samband med tillverkningen, vilket innebär att systemet inte behöver kalibreras av användaren (Hoss et al. 2014), och dels en stabilitet över 14 dagar, dvs. dubbelt så lång tid som befintliga CGM-system (Hoss et al 2013). I likhet med CGM-systemen appliceras sensorn i Freestyle Libre-systemet subkutant. Freestyle Libre-sensorn behöver dock inte ha kontakt med mottagaren utan lagrar information i upp till 8 timmar. Information om glukosnivå, trend för förändring av glukosnivån samt en kurva över glukosnivåerna överförs till en extern mottagare via skanning av sensorn, vilket sker genom att en mottagare förs över sensorn. Ytterligare en skillnad mot befintliga CGM-system är avsaknad av larmfunktion i Freestyle Libre.

FreeStyle Libre fick CE-märkning i september 2014 och introducerades på den svenska marknaden i november 2014. Den är också upphandlad i Västra Götalandsregionen (www.abbott-diabetes.se).

Handläggning på HTA-centrum

- Bedömning på HTA-centrum i september 2015
- Systematisk litteratursökning med avseende på publikationer där HbA1c studerats hos patienter med FGM.
- Granskning av artiklar om FreeStyle Libre-systemet.

PICO

P - Patienter med typ 1 diabetes, exklusive patienter som har absolut behov av CGM.

I - glukosmätning med "flash glucose monitoring" mha FreeStyle Libre

C - glukosmätning med annan metod

O - Senkomplikationer, HbA1c-nivå ≤ 52 mmol/mol, medelvärde HbA1c

Resultat av litteratursökningen

Litteratursökningar gjordes 2015-09-09 i databaserna PubMed, EMBASE och the Cochrane Library (se detaljer nedan). Efter borttagande av dubletter screenades 57 referenser för inklusion och sju lästes i fulltext. Ingen av studierna har studerat något patientrelaterat utfallsmått eller HbA1c.

En av de sju publikationerna är en diagnostisk studie av mätnoggrannhet. Den har granskats i denna rapport. Bland de övriga fanns två ledarartiklar samt fyra konferensabstrakts där resultaten ännu ej publicerats i artiklar. Dessa har ej granskats men kommenteras nedan.

En sökning i clinicaltrials.gov den 2015-09-09 identifierade tre studier relevanta för frågeställningen. En studie med syfte att ge FreeStyle Libre-tekniken godkännande för användning i barnpopulationen har genomförts av företaget Abbott. En studie som för närvarande rekryterar patienter testar FreeStyle Libre-teknikens betydelse för så kallad "time in range" i vuxenpopulationen. Den tredje följer glukos-nivåer under användning av FreeStyle Libre hos vuxna med typ 2 diabetes.

Granskning

- En av studierna utvärderade noggrannheten i glukosmätningar genomförda med systemet FreeStyle Libre under 14 dagar (Bailey et al. 2015). Sjuttiotvå patienter med typ 1 eller typ 2 diabetes hade en FreeStyle Libre-sensor applicerad. Sensorns mätningar var blindade för studiedeltagarna, som istället använde ordinarie utrustning för glukosmätning som beslutsunderlag i sin egenvård. Vid tre besök vid studiekliniken mättes glukos av studiepersonal var 15:e minut i 8 timmar för jämförelse. Efter studiens slut jämfördes mätningar med FreeStyle Libre med såväl patienternas egna mätningar som de serier av mätningar som gjordes av studiepersonalen. Sensitivitet och MARD (mean absolute relative difference) utvärderades. Över 85 % av sensorns mätningar låg så nära jämförande mätning att skillnaden inte hade någon betydelse för kliniskt handlande vilket motsvarar "Consensus and Clarke Error Grid" nivå A, ett vedertaget sätt att klassificera mättnoggrannhet för glukos-mätningar (Parkes et al. 2000). Över 99 % av mätningarna låg inom sådan närhet till jämförande mätning att skillnaden inte påverkade kliniskt handlande alls eller endast obetydligt (Consensus and Clarke Error Grids A eller B). MARD-värdet var 11,4 % för sensorn jämfört med kapillärmätning. Noggrannheten bedömdes vara god i denna studie.

Bedömning

Rekryteringen av patienter med diabetes typ 1 eller 2 till studien är inte beskriven och studien inkluderade både typ 1 och typ 2 diabetiker. Detta bedöms inte vara en avgörande brist i studiekvaliteten med avseende på mättnoggrannheten.

Studien har granskats med granskningsmall för diagnostiska studier (QUADAS2) och har god kvalitet. Mättnoggrannheten med FreeStyle Libre-systemet bedöms vara adekvat.

- Två ledarartiklar som beskrev systemet återfanns i litteratursökningen (Heinemann and Freckmann 2015 och Cameron and Berard 2015). I dessa artiklar jämför man FreeStyle Libre-tekniken med CGM.
- Utöver ovan nämnda publikationer fanns också fyra konferensabstrakt (Li et al. 2014, Maffettone et al. 2015, Rittmeyer et al. 2015 och Campbell et al. 2015). Ett av konferensabstrakten (Campbell et al. 2015) är en fallrapport om en 16-årig flicka med diabetes på basen av cystisk fibros och stark nålfobi. Hon kunde sänka HbA1c från 110 mmol/mol till 67 mmol/mol med hjälp av den nya teknologin som användes tillsammans med insulinpump. Rittmeyer et al. (2015) visar att antalet moment som krävs för att genomföra en glukosmätning minskas med 91 % och tiden kortas från 2 minuter till 6 sekunder med den nya teknologin jämfört med kapillärmätning. Ett konferensabstrakt (Li et al. 2014) utvärderade kostnadseffektivitet baserade på uppskattade förbättringar avseende HbA1c. Maffettone et al. (2015) genomförde en studie som inkluderade 4 patienter men rapporterade inga resultat.

Kostnad för FreeStyle Libre jämfört med annan metod för glukosmätning

Mätning av glukos ingår i egenvården vid diabetes typ 1 och för vissa patienter med diabetes typ 2 (Egenmätning av blodglukos vid diabetes, Regional Medicinsk Riktlinje, 2013). Det rekommenderade antalet kapillärmätningar är 4-10 per dygn. Kostnader för respektive mätmetod presenteras i tabellen nedan. Att mäta glukos 4 gånger per dygn genom kapillärmätning är den billigaste metoden, men frekvensen mätningar är omvänt kopplad till den uppnådda HbA1c-nivån (Ziegler et al. 2011, Pfützner et al. 2015). Kapillärmätning 10 gånger per dygn är cirka 60 % billigare än mätning med FreeStyle Libre. Kostnadsuppgifterna kommer från Diabetesmottagningen SÄS samt Diabetessektionen SU/Sahlgrenska.

Tabell 1

Metod	Hjälpmedel	Kostnad per år (SEK)	
Kapillärmätning	Mätare (gratis i VGR), mätstickor	-10 ggr/dag	9 000
		- 4 ggr/dag	3 500
CGM	Extern mottagare, sändare, sensorer, mätstickor (för kalibrering)	40 000- 45 000	
FreeStyle Libre	Extern mottagare, sensorer	14 000	

Kort-HTA

Inkomna förslag som bedömts enligt HTA-centrums prioriteringskriterier, men ej genomgått en regelrätt HTA-process. En systematisk litteratursökning har dock genomförts, och HTA-centrum har gjort en sammanfattande bedömning över relevant material.

Granskad och godkänd av kvalitetssäkringsgruppen den 25 november 2015

För HTA-centrum

Christina Bergh, HTA-chef

Christina Bergh

Professor, överläkare

Magnus Hakeberg

Professor, övertandläkare

Elisabeth Hansson-Olofsson

Universitetslektor, sjuksköterska

Lennart Jivegård

Universitetslektor, överläkare

Jenny Kindblom

Docent, specialistläkare

Anders Larsson

Med dr, överläkare

Olle Nelzén

Docent, överläkare

Christian Rylander

Med dr, överläkare

Ola Samuelson

Docent, överläkare

Ninni Sernert

Docent, fysioterapeut

Henrik Sjövall

Professor, överläkare

Petteri Sjögren

Med dr, tandläkare

Maria Skogby

Med dr, vårdenhetschef

Annika Strandell

Docent, överläkare

Therese Svanberg

HTA-bibliotekarie

Litteratursökning:

PubMed 2015-09-09 14 results	Embase 1980 to present 2015-09-09 47 results	Cochrane Library 2015-09-09 10 results, all in Cochrane Clinical trials	Clinicaltrials.gov 2015-09-09
freestyle libre OR (flash[tiab] AND glucose*[tiab] AND monitor*[tiab])	(freestyle and libre).af. OR (flash and glucose\$ and monitor\$).af.	freestyle libre OR (flash and glucose* and monitor*)	flash glucose OR freestyle libre

Litteraturlista:

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.

Cameron B, Berard L. Monitoring Blood Glucose Control: What Does the Future Hold? *Canadian Journal of Diabetes.* 2015;39(3):190-1.

Campbell J, Wilkinson I, Thalange N, Kavanagh C. Use of an insulin pump combined with the FreeStyle Libre interstitial glucose monitor in a needle-phobic adolescent with cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2015;14:S142.

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.

Li H, Bilir SP, Donga P, Samiian A, Munakata J. Cost effectiveness analysis of flash glucose monitoring for type 2 diabetes patients receiving insulin treatment in the UK. *Value Health.* 2014;17 (7):A351.

Maffettone A, Rinaldi M, Maiolica O, D'Errico T, Italiano G, Ussano L. Self-monitoring and assessment of glycemic variability in patients with T1DM and T2DM using the new system of Flash Glucose Monitoring (Freestyle FLASH, Abbott). *Italian Journal of Medicine.* 2015;9:60.

Rittmeyer D, Schmid C, Haug C, Freckmann G. A novel glucose monitoring system versus a conventional SMBG system: Time and step analysis. *Diabetes Technology and Therapeutics.* 2015;17:A88.

Other references:

Egenmätning av blodglukos vid diabetes. Regional medicinsk riktlinje. Göteborg, 2013.

Läkemedelskommittén, Västra Götalandsregionen. [Internet]. [cited 2015 Nov 16] Available from: http://epi.vgregion.se/upload/L%C3%A4kemedel/L%C3%A4kemedelskommitt%C3%A9n/Substans/RMR%20Blodglukos_2013.pdf

Hoss U, Budiman ES, Liu H, Christiansen MP. Continuous glucose monitoring in the subcutaneous tissue over a 14-day sensor wear period. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(5):1210-9.

Hoss U, Budiman ES, Liu H, Christiansen MP. Feasibility of Factory Calibration for Subcutaneous Glucose Sensors in Subjects With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(1):89-94.

Pfutzner A, Weissmann J, Mougiakakou S, Daskalaki E, Weis N, Ziegler R. Glycemic Variability Is Associated with Frequency of Blood Glucose Testing and Bolus: Post Hoc Analysis Results from the ProAct Study. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(6):392-7.

QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. [Internet]. [cited 2015 Nov 30] Available from: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Hj%C3%A4lpmedel%20under%20projektet/QUADAS%202.pdf>

Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(1):11-7.