

## Omtale af internationale MTV-resultater

### ***EUnetHTA-rapport***

#### **Originaltitel**

Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin (Version 1.4, 27 July 2018)

#### **Dansk titel**

Kontinuerlig glukosemonitorering (real-time CGM) og flash-glukosemonitore-ring (FGM) som personlige og enkeltstående systemer til patienter med insulin-krævende diabetes mellitus (september 2018)



#### **Målgruppe for omtalen**

Nærværende omtale henvender sig til klinikere, som arbejder med/har interesse inden for dette område samt til relevante beslutningstagere og administratorer.

## Overordnet konklusion

Anvendelse af CGM-systemer er forbundet med en reduktion i langtidsblodsukker (hæmoglobin A1c (HbA1c)) i de fleste af de undersøgelser, der omfattede insulinkrævende patienter uden pumpe og i to studier blandt insulinkrævende patienter med eller uden pumpe (gennemsnitlige ændringer i HbA1c (%) var 0,07 til -0,6 til fordel for CGM-systemer. Metaanalyse på to studier viste statistisk signifikant ændring på -0,48 til fordel for CGM-systemer). Brug af både CGM- og FGM-enheder var forbundet med reduktion i antal episoder med hypoglykæmi samt tid i hypoglykæmisk tilstand. Derudover fandtes *forbedret behandlingstilfredshed* hos patienter med type 1- og 2-diabetes (T1DM og T2DM) sammenlignet med selvmonitoreringssystemer ved brug af fingerprikmålinger. Kun ét studie omfattede børn, og ét studie undersøgte CGM og FGM (head-to-head-studie) over for hinanden. I alle studier blev patienter fulgt fra 8 uger til 12 måneder. På grund af et ringe sammenligningsgrundlag (heterogenitet mellem studier) var det kun muligt at gennemføre metaanalyse på et effektmål - HbA1c. Evidensgrundlaget er for ovenstående konklusioner moderat til meget lavt.

Studier, der inkluderede T1DM-patienter med nedsat "hypoglykæmi-awareness" eller tidligere tilfælde med alvorlig hypoglykæmi, herunder head-to-head-studiet, viste statistisk signifikante resultater, der favoriserede CGM med hensyn til tid i hypoglykæmi-tilstand samt antal hændelser med hypoglykæmi. Disse resultater (lavt til meget lavt evidensgrundlag) er af stor, klinisk relevans for patienter med og uden pumpe, da disse patientgrupper er prædisponerede for gentagelsestilfælde.

Der er behov for yderligere head-to-head-studier af høj kvalitet, særligt blandt børn og gravide, med henblik på at undersøge langsigtede effekter og risici ved brug af CGM over for FGM.

Voksne og børn med T1DM (samt børnenes forældre) rapporterede om meget positive erfaringer med CGM- og FGM-måleudstyr. I EUnetHTA-rapporten fremhæves forskellige fordele såvel som de væsentligste barrierer, herunder store omkostninger og manglende adgang til medicinsk udstyr i nogle af de undersøgte lande.

## Systemer til måling af blodsukker

De vurderede sundhedsteknologier omfatter FGM- og real-time (rt) CGM-systemer som personligt og enkeltstående medicinsk apparatur til patienter med T1DM og T2DM, herunder voksne, børn og patienter med graviditetsdiabetes behandlet med insulin, enten gennem insulinpumpebehandling (CSII) eller ved flere daglige insulininjektioner (MDII). Systemerne fungerer ved hjælp af en sensor, som sættes på patienten, og en kompatibel ekstern monitor, hvorpå blodsukkerresultater kan aflæses. Det sker enten gennem kontinuerlige målinger eller ved et øjebliksbillede, hvor den eksterne monitor føres hen over sensoren og som via bluetooth-teknologi aflæser sensoren. Sammenligningsgrundlaget er medicinsk apparatur til selvmonitorering af blodglukose (SMBG) som referencestandard. SMBG-apparatur er blodglukosemonitører, der måler blodglukosekoncentrationen ved hjælp af en dråbe blod, her kapillærblod fra et fingerprik. SMBG er godkendt som en metode til forbedring af glykæmisk kontrol.

Medicinsk udstyr til blodsukkerovervågning kan benyttes supplerende (adjuverende), hvilket betyder, at det ikke kan bruges til at træffe behandlingsbeslutninger uden brug af bekræftende fingerpriktest (SMBG), eller det kan benyttes ikke-supplerende, hvilket betyder, at udstyret selvstændigt kan bruges til at træffe behandlingsbeslutninger. Nogle systemer er afhængige af kalibrering ved hjælp af fingerprikmåling. I rapporten undersøges syv forskellige rt-CGM-systemer og et FGM-system.

Rt-CGM- og FGM-systemer muliggør kontinuerlig evaluering og overvågning af blodsukker samt udsving og trends over tid i blodsukkerniveauet, hvormed patienten proaktivt kan få mulighed for at kontrollere blodsukkerniveauet og forhindre større uhensigtsmæssige udsving. Potentielle fordele synes at være særligt relevante hos børn (og deres forældre), patienter med dårligt kontrolleret diabetes, gravide og patienter med nedsat "hypoglykæmi-awareness". Rt-CGM-systemer kan kombineres med en insulinpumpe, som systemet kan kommunikere med, eller de kan bruges som selvstændigt blodsukkermonitoreringssystem. Markedet for medicinsk udstyr til blodsukkermonitorering er i stor vækst, hvilket angår både nye enheder og nye forbedrede generationer af eksisterende enheder, der muliggør bedre og mere præcis monitorering og hermed forbedret kontrol med blodsukker.

## Hvad siger forskningen?

*Effekt:* Sammenligningsgrundlaget for rt-CGM og FGM er SMBG. Evidensgrundlaget er lavt til meget lavt (jf. GRADE) for resultater vedrørende tid i normal- og hypoglykæmisk tilstand, antal episoder med hypoglykæmi og alvorlig hypoglykæmi, livskvalitet og tilfredshed. For resultater vedrørende HbA1c er evidensgrundlaget moderat.

*HbA1c:* En metaanalyse med data fra to RCT'er (T1DM-patienter i MDII-behandling), der sammenlignede rt-CGM med SMBG, viste en statistisk signifikant forskel til fordel for rt-CGM i forhold til reduktion af HbA1c-niveauer (ændring i HbA1c (%): -0,48 til fordel for CGM-systemer). Brug af rt-CGM førte til en statistisk signifikant reduktion i HbA1c-niveauer sammenlignet med SMBG i hovedparten af studier af MDII-patienter og i to studier af MDII- og CSII-patienter. I et studie med MDII-patienter, i to studier med MDII- og CSII-patienter og i et studie af CSII-patienter fandtes ingen statistisk signifikante forskelle i HbA1c. Derudover blev der ikke fundet nogen statistisk signifikante forskelle ved sammenligning mellem rt-CGM og FGM og ej heller i to RCT-studier, der sammenlignede FGM med SMBG hos T1DM- og T2DM-patienter i MDII- og CSII-behandling. I fire studier med patienter med nedsat "hypoglykæmi-awareness" blev der ikke fundet nogen statistisk signifikante forskelle mellem grupperne i forhold til HbA1c. I disse studier var HbA1c ikke det primære effektmål, og deltagere blev udvalgt på baggrund af nedsat "hypoglykæmi-awareness" eller tidligere alvorlige hypoglykæmiepisoder. Evidensen varierede fra moderat til meget lav.

*Tid i normalglykæmisk tilstand:* I tre RCT-studier, der sammenlignede rt-CGM med SMBG hos T1DM-patienter (i kontrolgruppen måltes blodsukker blindet hos patienterne), blev der fundet statistisk signifikant forskel til fordel for rt-CGM. I et studie, der sammenlignede rt-CGM med FGM, blev der ikke fundet nogen forskel. Der kunne ikke påvises nogen forskel ved sammenligning mellem FGM og SMBG blandt T2DM-patienter, mens der blandt T1DM-patienter fandtes en statistisk signifikant stigning i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen ved seks måneders opfølgning. Evidensgrundlaget varierede fra lavt til meget lavt.

*Tid i hyperglykæmisk tilstand:* Ved sammenligning mellem rt-CGM og SMBG fandtes i et studie statistisk signifikant reduktion i rt-CGM-gruppen blandt patienter med T1DM, men ikke i et andet studie. To studier rapporterede ikke, hvorvidt forskelle var statistisk signifikante. Ved sammenligning mellem FGM og SMBG blandt T2DM-patienter fandtes ingen forskel mellem grupperne, mens der kunne påvises statistisk signifikant forskel blandt patienter med T1DM. Evidensgrundlaget varierede fra lavt til meget lavt.

*Tid i hypoglykæmisk tilstand:* Ved sammenligning mellem rt-CGM og SMBG fandtes statistisk signifikant forskel til fordel for rt-CGM i studier med MDII-patienter, hvilket der også blev fundet i studier med både MDII- og CSII-patienter samt i et studie med CSII-patienter. I et studie, som sammenlignede rt-CGM og FGM, og i to studier, der sammenlignede rt-CGM og SMBG blandt T1DM- og T2DM-patienter, blev der fundet statistisk signifikant reduktion i tiden i

hypoglykæmisk tilstand i interventionsgruppen. Evidensgrundlaget varierede fra lavt til meget lavt.

*Antal episoder med hypoglykæmi og alvorlig hypoglykæmi:* I fire studier blev der fundet en statistisk signifikant forskel i antal hypoglykæmiske episoder til fordel for rt-CGM ved sammenligning med SMBG, mens tre andre studier ikke kunne påvise nogen forskelle. Evidensgrundlaget varierede fra lavt til meget lavt.

I et studie, som sammenlignede rt-CGM og FGM, og i to studier, der sammenlignede FGM med SMBG blandt henholdsvis T1DM- og T2DM-patienter, blev der fundet statistisk signifikant reduktion i antal episoder med hypoglykæmi i interventionsgruppen. Evidensgrundlaget varierede fra lavt til meget lavt. Alle fire studier, der involverede T1DM-patienter med nedsat "hypoglykæmi-awareness" eller tidligere alvorlige hypoglykæmihændelser, fandt statistisk signifikante forskelle i antal episoder til fordel for rt-CGM. Evidensgrundlaget varierede fra lavt til meget lavt.

## Risici

Bivirkninger blev rapporteret i alle studier med undtagelse af ét. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret i størstedelen af studierne og vedrørte svær hypoglykæmi og ketoacidose, men det blev samtidig fremhævet, at hovedparten af disse bivirkninger ikke var relateret til interventionerne.

Apparatur eller procedure-relaterede lokale bivirkninger blev rapporteret i fem studier relateret til FGM-systemet. Forventede symptomer var relateret til symptomer, der typisk kan forventes ved brug af en sensorenhed og var identiske med symptomer, der normalt opleves ved blod-sukker-fingerprikmålinger (for eksempel smerte, blødning og blå mærker) og blev løst uden medicinsk intervention. Allergiske reaktioner blev også rapporteret, typisk kontakteksem på grund af sensor.

## Baggrund

Formålet med rapporten var at undersøge effekter og risici ved brug af real-time CGM og FGM som personlige, enkeltstående systemer hos patienter med insulinkrævende diabetes mellitus over for selvmonitoreringssystemer, som benytter fingerprikmålinger (SMBG).

Der anvendes en del forskellige definitioner og kategoriseringer i forhold til rt-CGM- og FGM-systemer i litteraturen. I forbindelse med denne rapport anvendte forfatterne de definitioner, som fulgte det enkelte apparaturs specifikke "Instruction for use"-dokumenter samt "Indication for use"-afsnit og henviser således til dem som FGM og rt-CGM.

Emnet for rapporten blev udvalgt på baggrund af en anmodning fra det kroatisk sundhedsvæsen (Croatian national payer organisation), som bestilte AAZ (kroatisk MTV-institution) til at udarbejde en MTV vedrørende rt-CGM- og FGM-systemer hos patienter med diabetes. Emnet er fundet meget relevant, eftersom mange blodsukkermonitoreringssystemer er blevet tilgængelige på markedet. Potentielle kliniske effekter, påvirkning af livskvalitet, forskellige produkter på markedet, omkostninger ved køb og brug af systemerne og forskelle mellem lande i forhold til implementeringsstatus og brug har medført, at mange EUnetHTA-partnere har vist interesse i dette projekt. Dertil kan relevante interessenter naturligvis drage nytte af rapporten.

## Hvad er rapportens resultater baseret på?

Udvælgelsen af vurderingselementer var baseret på EUnetHTA Core Model® Application for Rapid Relative Effectiveness (REA) (version 4.2). Tjeklisten for potentielle etiske, organisatoriske, patientrelaterede samt sociale og juridiske aspekter af HTA Core Model for REA var ligeledes blevet udfyldt. Udvalgte generiske spørgsmål blev oversat til for teknologien relevante forskningsspørgsmål. Til beskrivelse af domæner vedrørende teknologi (TEC) og nuværende brug af teknologien (CUR) blev der ikke anvendt kvalitetsvurderingsværktøjer, hvorimod der blev benyttet andre metoder til at validere relevante kilder. Som udgangspunkt blev der benyttet udfyldte EUnetHTA-'submission'-filer fra producenter. Proceduremæssigt blev producenter bedt om at fremsende ikke-fortroligt materiale med fokus på de tekniske egenskaber og nuværende brug af teknologien. Derudover anvendtes litteratur identificeret ved litteratursøgningen.

Det var ikke muligt at opdatere eksisterende systematiske reviews, hvorfor et nyt systematisk review blev gennemført på baggrund af RCT-studier, herunder en metaanalyse på effektmålet HbA1c. På andre effektmål blev forest plots uden samlede estimater præsenteret, og i denne forbindelse blev medianværdier konverteret til middelværdier.

Risiko for bias i de inkluderede RCT-studier blev vurderet uafhængigt af to forskere. Cochrane's "Risk of Bias Tool" og "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE) blev anvendt. Følgende effektmål blev rapporteret: HbA1c, tid (normal glykæmisk tilstand), tid (hypoglykæmisk tilstand), antal hypoglykæmiepisoder, alvorlig hypoglykæmi, livskvalitet og patienttilfredshed.

Der blev gennemført fokusgruppeinterview blandt patienter og patientorganisationer.

## Forkortelser

CGM: kontinuerlig glukosemonitorering

CSII: patienter med insulinpumpe (continuous subcutaneous insulin infusion)

T1DM: type 1-diabetes mellitus

T2DM: type 2-diabetes mellitus

FGM: flash-glukosemonitorering

HbA1c: langtidsblodsukker (hæmoglobin A1c)

MDII: patienter behandlet med flere daglige insulininjektioner (multiple daily insulin injections)

rt-CGM: real-time (realtid) kontinuerlig glukosemonitorering

SMBG: selvmonitorering af blodglukose ved fingerprik.

## Link til EUnetHTA-rapporten

[https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08\\_CGM-real-time-and-FGM-aspersonal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treatedwith-insulin.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08_CGM-real-time-and-FGM-aspersonal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treatedwith-insulin.pdf).

## Hvad er EUnetHTA?

EUnetHTA er et formaliseret samarbejde mellem ca. 60 europæiske MTV-institutioner.

EUnetHTA formidler høj kvalitets-MTV-samarbejde i Europa. Europæiske MTV-institutioner betragter EUnetHTA som en effektiv måde at samarbejde på.

EUnetHTA's mission er at støtte samarbejdet mellem europæiske MTV-organisationer med henblik på at tilføre merværdi til sundhedssystemer på europæisk, nationalt og regionalt plan.

EUnetHTA vil gennem sine aktiviteter understøtte en effektiv produktion og anvendelse af MTV i lande i Europa, understøtte en uafhængig og videnskabeligt baseret platform, hvorigennem MTV-institutionerne kan udveksle og udvikle MTV-viden og metodologi samt bidrage til effektiv kommunikation med relevante interessenter i forhold til større gennemsigtighed, objektivitet, korrekte procedurer og passende involvering af interessenter.

DEFACTUM, Region Midtjylland, varetager tovholderfunktionen for det tværregionale MTV-arbejde i Danmark og repræsenterer således Danmark i det internationale MTV-arbejde i EUnetHTA.

Denne omtale er udarbejdet af Claus Løvschall, seniorprojektleder og ekstern lektor, cand.scient.san.