



**VASPVT**

Valstybinė akreditavimo  
sveikatos priežiūros veiklai tarnyba  
prie Sveikatos apsaugos ministerijos

## **ADAPTUOTAS SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: ASMENINĖS, SAVARANKIŠKAI VEIKIANČIOS NUOLATINIO IR MOMENTINIO GLIKEMIJOS MONITORINGO SISTEMOS, NAUDOJAMOS PACIENTAMS, SERGANTIEMS CUKRINIŲ DIABETU BEI GYDOMIEMS INSULINU SANTRAUKA**

**Sveikatos technologijos vertinimo (toliau – STV) metodika.** Sveikatos priežiūros technologijos vertinimas (STV) „Asmeninės, savarankiškai veikiančios nuolatinio ir momentinio gliukemijos monitoringo sistemos, naudojamos pacientams, sergantiems cukriniu diabetu bei gydomiems insulinu“ yra Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo (EUnetHTA) narių – AAZ (Kroatija), HVB (Austrija), NIPHNO (Norvegija), AQUAS (Ispanija), HIS (Škotija, UK), RER (Italija) – jungtinio vertinimo (angl. “Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin”) adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal EUnetHTA metodikas. Vertinimo elementų parinkimas grindžiamas STV šerdinio modelio (angl. Core model) taikymu greitajam STV vertinimui (versija 4.2) (angl. „HTA Core Model Application for Rapid REA Assessments”).

Šis STV remiasi 2018 m. kovo mėn. atlikta sisteminė literatūros paieška (be laiko apribojimų), šiose duomenų bazėse – The Cochrane Central Register of Controlled Trials, The Database of Abstracts of Reviews of Effects, The Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database, MEDLINE, EMBASE, EBSCO CINAHL. Atlikus sisteminę literatūros paiešką duomenų bazėse, į vertinimą atrinkta 12 randomizuotų kontroliuojamų tyrimų (16 mokslinių publikacijų) ir 3 perspektyviniai nerandomizuoti kontroliuojami tyrimai.

Papildomai tarptautiniuose klinikinių tyrimų registruose (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, WHO International Clinical Trials Registry Platform) atlikta klinikinių tyrimų, kurie ateityje turėtų duoti tvirtesnę mokslinį pagrindą, paieška.

**Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas.** Cukrinis diabetas (CD) priskiriamas medžiagų apykaitos sutrikimų grupei, kuriai būdingas hiperglikemijos fenotipas dėl santykinio insulino trūkumo, atsparumo ar abiejų priežasčių.

1 tipo CD vystosi dėl autoimuninės kasos  $\beta$ -ląstelių destruktijos, dažniausiai sukeliančios absoliutų insulino stygių. Pagrindinės pasekmės, atsirandančios negydant 1 tipo CD (imuninės kilmės): 1) padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje; 2) padidėjęs riebalinio audinio naudojimas energijai ir cholesterolio gaminimui kepenyse; 3) organizmo baltymų išsekėjimas.

2 tipo CD vystosi dėl vyraujančio audinių atsparumo insulinui, ilgainiui sąlygojančio insulino trūkumą dėl insulino sekrecijos sutrikimo. Dėl 2 tipo CD didėja mikrovaskulinių pažeidimų (retinopatijos, nefropatijos, neuropatijos) rizika, o tai yra susiję su padidėjusiu sergamumu dėl specifinių (su CD susijusių) komplikacijų, padidėjusia širdies-kraujotakos ligų rizika (išeminė širdies liga, insultas, periferinių kraujagyslių ligos) bei sumažėjusia gyvenimo kokybe ir gyvenimo trukme.

Gestacinis diabetas yra pirmą kartą nėštumo metu diagnozuotas angliavandenių apykaitos sutrikimas, kuris pasireiškia padidėjusiu gliukozės kiekiu kraujyje. Moterims, turinčioms gestacinio CD anamnezę, yra padidėjusi rizika per laiką susirgti 2 tipo CD. Nėštumo metu nekontroliuojamas CD gali sukelti savaiminį abortą, vaisiaus anomalijas, vaisiaus žūtį, naujagimių hipoglikemiją. Moters gestacinis CD gali padidinti nutukimo ir 2 tipo CD riziką jos vaikams.

Žmonėms, sergantiems diabetu, reikia sistemingos, nuolatinės ir organizuotos priežiūros (būtina užtikrinti optimalią gliukemijos kontrolę išvengiant hipoglikemijos), siekiant tinkamai valdyti diabetą.

Hipoglikemija – dažniausia cukrinio diabeto gydymo komplikacija, siejama su bloga 1 bei 2 tipo CD kontrole. Hipoglikemijos neatpažinimas gali daryti įtaką diabeto kontrolei, gyvenimo kokybei ir gyvybei – 1 tipo CD pacientų mirtingumas dėl hipoglikemijos siekia 4–10%.

Cukrinis diabetas ir su juo susijusios komplikacijos kelia grėsmę bendrai gyventojų sveikatai, sveikatos priežiūros sistemų stabilumui, sukelia didelę ekonominę naštą. Išlaidos dėl CD skirtingose valstybėse sudaro 5–10% visų sveikatos priežiūros išlaidų. Remiantis 8 Europos valstybių duomenimis, nustatyta, kad metinės tiesioginės išlaidos vienam pacientui siekia vidutiniškai 2834 €.

**Tikslinė pacientų grupė.** Remiantis PSO duomenimis, 2014 m. cukriniu diabetu sirgo 422 mln. suaugusiųjų (18 metų ir vyresnių) visame pasaulyje, o tai reiškia, kad CD paplitimas tarp suaugusiųjų siekia 8,5%. Manoma, kad 2030 m. šis skaičius gali pasiekti 552 mln.; maždaug pusė jų nežinos, kad serga CD. Tikslinė populiacija, kuriai galėtų būti skirtos asmeninės, savarankiškai veikiančios nuolatinio ir momentinio glikemijos monitoringo sistemos, yra pacientai, kuriems diagnozuotas insulinu valdomas 1 tipo CD, 2 tipo CD ar gestacinis CD bei kurie nori ir gali savarankiškai stebėti bei valdyti savo CD būklę.

**Situacija Lietuvoje.** Lietuvoje 2017 m. cukriniu diabetu (pagal TLK-10-AM: E10–E14) iš viso sirgo (ligotumas) 109.364 asmenys (38,67/1000 gyv.), iš jų 6596 (2,33/1000 gyv.) diagnozuotas 1 tipo CD, o 101.918 (36,03/1000 gyv.) – 2 tipo CD. Per 2017 m. nustatyta 10.608 (6,96/1000 gyv.) naujų CD atvejų, iš jų 552 (0,36/1000 gyv.) nustatytas 1 tipo CD, o 10.006 (6,57/1000 gyv.) – 2 tipo CD. Dėl cukrinio diabeto (pagal TLK-10-AM: E10–E14), kaip pagrindinės mirties priežasties, 2017 m. mirė 420 asmenų (14,85/100.000 gyv.). Dėl cukrinio diabeto (pagal TLK-10-AM: E10–E14) per 2017 m. buvo hospitalizuoti 6849 (2,42/1000 gyv.) pacientai, iš jų 2115 (0,75/1000 gyv.) pacientai dėl 1 tipo CD, o 4614 (1,63/1000 gyv.) pacientų dėl 2 tipo CD. Vidutinis gulėjimo stacionare laikas dėl E10–E14 buvo 10,79 dienų, dėl E10 – 8,2 dienos, dėl E11 – 11,92 dienos.

**Technologijos aprašymas.** Nuolatinio glikemijos monitoringo sistemos (CGM) padeda išmatuoti gliukozės koncentracijos kiekį intersticiniame skystyje. Gauti duomenys papildo turimus savarankiško glikemijos monitoringo duomenis (SMBG) informacija, apie gliukozės kiekio svyravimus per pasirinktą laikotarpį; naudojant tik SMBG, tokie svyravimai negalėtų būti nustatyti.

CGM sistemos gliukozės kiekį intersticiniame skystyje matuoja veikdamos minimaliai invaziniu metodu. Visas šiuo metu rinkoje esančias realiojo laiko sistemas sudaro vienkartinis jutiklis (adata), daugkartinio naudojimo siūstuvai ir monitorius. CGM prietaisus (išskyrus Dexcom G6<sup>®</sup>, kuris yra pirmasis gamykloje kalibruotas prietaisas) reikia kalibruoti 2–4 kartus per parą; tam reikalingi “piršto dūrio” testo rodikliai iš kapiliarinio kraujo, kurie įvedami į prietaisą. CGM sistemos jutiklio pagalba gliukozės kiekis matuojamas kas 5–10 sekundžių, o kas 5 min. išvedami nustatytų verčių vidurkiai, kurie rodomi monitoriuje ir saugomi prietaiso atmintyje (galima naudotis ir išmaniuosiuose telefonuose integruotomis programėlėmis). Priklausomai nuo pasirinkto prietaiso, naudojant vieną jutiklį, prietaiso algoritmas gali matuoti gliukozės kiekį per 3, 6, 7, 10 ar 180 dienų laikotarpį; praėjus 3, 6, 7, 10 ar 180 dienų, reikalingas naujas jutiklis. Realiojo laiko CGM prietaisai papildyti išpėjamoju garsiniu signalu, informuojančiu pacientus apie artėjančią hipoglikemiją ar hiperglikemiją.

Vienintelė rinkoje esanti ir šiame vertinime analizuota momentinio glikemijos monitoringo sistema (FGM) – FreeStyle Libre<sup>®</sup> Flash Glucose Monitoring System, Abbott. FGM sistemą sudaro dvi dalys – vienkartinis jutiklis, kuris tvirtinamas prie išorinės žasto dalies ir skaitytuvas (gali būti naudojamas ir išmanusis telefonas). FGM sistema nesuteikia galimybės realiuoju laiku monitoriuje matyti gliukozės koncentracijos pokyčių grafiko per tam tikrą laikotarpį, nėra išpėjamojo garsinio signalo, pranešančio apie artėjančią hipoglikemiją ar hiperglikemiją, negalima nuotolinė rodiklių stebėseną. Vis dėlto, FGM sistema kaupia informaciją ir pasibaigus 2 savaitių trukmės jutiklio veikimo laikotarpiui, galima pamatyti vykusių gliukozės koncentracijos svyravimus, taip pat, ši sistema nedidelio dydžio, nesudėtinga naudotis, neskausminga, pakankamai tiksli, gamykliškai sukalibruota, todėl nereikia “piršto dūrio” testų rodiklių.

CGM ir FGM prietaisai pacientui skiriami antrinio/ tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugų specialistų (pvz., slaugytojo diabetologo, endokrinologo); prietaisai skirti naudoti ambulatoriškai.

**Alternatyvios technologijos.** Pagrindine alternatyvia technologija laikomas referencinis standartas – savarankiškas glikemijos monitoringas; kiti sudėtiniai technologijų palyginimai (kasdienės daugkartinės insulino injekcijos, nuolatinė poodinė insulino infuzija (insulino pompa)). SMBG atliekamas naudojantis gliukomačiu; tai paprastas metodas nustatyti gliukozės kiekiui kraujyje. Rinkoje yra apie 20 gliukomačių rūšių. Savarankiškam glikemijos monitoringui skirtas priemonių rinkinys – gliukomatis su monitoriumi, piršto dūrikliai (lancetai), diagnostinės juostelės. Norint išmatuoti gliukozės kiekį kraujyje reikalinga

diagnostinė juostelė su kapiliarinio kraujo lašu (iš piršto), sujungta su gliukomačiu, kurio ekrane netrukus pasirodo rezultatas. SMBG suteikia galimybę užtikrinti glikemijos kontrolę ir padeda išvengti hipoglikemijos atvejų; pagal testo rezultatus pacientai gali koreguoti vaistų dozę, mitybą ir fizinį aktyvumą.

**Saugumo vertinimas.** Daugelyje į vertinimą įtrauktų tyrimų nurodyti sisteminiai, gyvybei pavojingi nepageidaujami įvykiai (įskaitant sunkią hipoglikemiją, ketoacidozę), tačiau pasak tyrėjų, dauguma jų – nesusiję su vertinamomis sveikatos technologijomis. Keliuose tyrimuose, kuriuose lyginami CGM ir SMBG metodai, abiejose pacientų grupėse nustatyti hipoglikemijos atvejai (daugiau atvejų SMBG grupėje), tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo. Vis dėlto viename tyrime, kuriame vienai pacientų grupei taikyta CGM sistema, kitai – SMBG, mažiau hipoglikemijos atvejų nustatyta CGM pacientų grupėje (14 atvejų CGM ir 34 atvejai SMBG pacientų grupėje) ir šis skirtumas – statistiškai reikšmingas ( $p=0,033$ ).

Su prietaisais (ar procedūromis) susiję nepageidaujami įvykiai nurodyti 5 randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose (RKT) (3 tyrimuose – susiję su FGM sistema) ir 3 ne-RKT tyrimuose (visi nepageidaujami įvykiai susiję su FGM sistema). Remiantis ne-RKT tyrimo autoriais, FGM sistemos naudojimas susijęs su įprastai numanomais nemaloniais pojūčiais, kuriuos gali sukelti tokio pobūdžio prietaisų naudojimas, pvz., skausmas įduriant jutiklį, kraujavimas įdūrus jutiklį, įvairaus stiprumo niežulys, paraudimas, eritema, edema, odos sukietėjimas ir pan., kurie gali būti prilyginami įprastiems nepageidaujamiems atvejams, įvykstantiems savarankiškai naudojant gliukomačius, pvz., skausmas dūrio metu, kraujavimas įdūrus, žaizdelė ir pan.; daugelis šių nemalonių simptomų praėjo be papildomo gydymo. Tyrimuose, kuriuose pacientai naudojo CGM sistemą, minėti, įprasti, su tokio pobūdžio prietaisų naudojimu susiję nemalonūs pojūčiai nebuvo aprašyti, tačiau viename tyrime nurodyti du atvejai, kai CGM prietaisas sugedo, dėl to teko pakeisti siūstuvą.

Tyrimuose nustatyti keli alergijų atvejai – vienas pacientas dėl išsivysčiusios alerginės reakcijos nutraukė CGM sistemos naudojimą, alergija nustatyta ir 5 pacientams, naudojuosiems FGM sistema.

Nebuvo rasta duomenų, kurie padėtų atsakyti į klausimus ar/ kaip keičiasi nepageidaujamų įvykių sudėtingumas ar dažnis per tam tikrą laiką ir priklausomai nuo skirtingų aplinkybių bei kokiems pacientams kyla didžiausia nepageidaujamų įvykių grėsmė, naudojant vertinime analizuojamas technologijas.

**Klinikinis efektyvumas.** Svarbiausi klinikinio efektyvumo įvertinimo rodikliai, kuriais remiantis vertinamas sveikatos būklės valdymas, – glikozilinto homoglobino (HbA1c) pokytis, tinkamo gliukozės kiekio kraujyje trukmė, hiperglikemijos trukmės, hipoglikemijos trukmė, gyvenimo kokybė ir pacientų pasitenkinimas glikemijos monitoringo sistema.

Tyrimuose apskaičiuota, kad pacientams, sergantiems 1 tipo CD ir naudojančioms kasdienes daugkartines insulino injekcijas (MDII) arba nuolatinę poodinę insulino infuziją (insulino pompą) (CSII), statistiškai reikšmingai didesnė nauda (lyginant CGM su SMBG) mažinant HbA1c lygį buvo pasiekta naudojant CGM sistemas. Pacientams, sergantiems 1 tipo CD, naudojant CGM trukmė, kai gliukozės kiekis kraujyje buvo tinkamas, buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė nei su SMBG. Lyginant FGM su SMBG nebuvo pastebėta jokio statistinio reikšmingumo 2 tipo CD sergantiems pacientams, tačiau 1 tipo CD sergantiems pacientams tinkamo gliukozės kiekio kraujyje trukmė statistiškai reikšmingai FGM grupėje buvo ilgesnė nei SMBG. Pacientams, sergantiems 1 tipo CD, hiperglikemijos trukmė buvo statistiškai reikšmingai sumažinta naudojant CGM, tačiau statistinis reikšmingumas nustatytas ne visuose tyrimuose. Lyginant FGM su SMBG nebuvo pastebėta jokio statistinio reikšmingumo 2 tipo CD sergantiems pacientams, tačiau 1 tipo CD sergantiems pacientams trukmė, kai gliukozės kiekis kraujyje buvo tinkamas, statistiškai reikšmingai FGM grupėje buvo ilgesnė nei SMBG.

Dalyje tyrimų, į kuriuos įtraukti MDII, MDII/ CSII arba CSII naudojančios pacientai, nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė hipoglikemijos trukmė naudojant CGM, o ne SMBG; visgi, statistinis reikšmingumas nustatytas ne visuose tyrimuose. Lyginant CGM su SMBG nustatytas statistiškai reikšmingas hipoglikemijos (ir sunkios hipoglikemijos) atvejų skaičiaus sumažėjimas CGM grupėje, tačiau keliuose tyrimuose reikšmingų pokyčių nebuvo užfiksuota. Tyrimuose, į kuriuos įtraukti 1 tipo CD sergantys pacientai, patyrė/ patiriantys sunkios hipoglikemijos atvejus, statistiškai reikšmingai sumažėjo hipoglikemijos trukmė ir hipoglikemijos atvejų skaičius naudojant CGM, lyginant su SMBG ar FGM.

Lyginant CGM su SMBG bei FGM su SMBG buvo nustatytas statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas ir didesnis pacientų pasitenkinimas naudojamu prietaisu CGM ir FGM grupėse. Į vertinimą papildomai įtrauktos pacientų grupės (suaugusieji, vaikai bei tėvai, kurių vaikai serga 1 tipo CD) pažymėjo, kad patirtis naudojant CGM ir FGM priemones buvo teigiama, nes galima matyti gliukozės koncentracijos tendencijas ir atitinkamai į tai reaguoti. Didžiausi privalumai buvo: pagerėjusi emocinė bei

socialinė būsena, miego pokyčiai, geresnė gyvenimo kokybė, nepriklausomumas, geresnė CD kontrolė. Pacientai pabrėžė mokymų bei motyvavimo būtinybę, tačiau šiai sveikatos technologijai reikia skirti daug lėšų, o kai kuriose šalyse toks stebėsenos metodas vis dar neprieinamas.

**Funkcinė vertė.** Vadovaujantis Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašu, patvirtintu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, buvo įvertinta šios sveikatos technologijos – asmeninės, savarankiškai veikiančios nuolatinio ir momentinio glikemijos monitoringo sistemos – kaip medicinos pagalbos priemonės (MPP) funkcinė vertė. Asmeninės, savarankiškai veikiančios nuolatinio ir momentinio glikemijos monitoringo sistemos buvo vertintos pacientams, sergantiems cukriniu diabetu bei gydomiems insulinu.

<b>Funkcinės vertės kriterijai</b>	<b>Balai</b>	
Ligos įtaka sveikatai	3 <sup>a</sup>	
Socialinė MPP svarba	1 <sup>b</sup>	
MPP inovatyvumas	1 <sup>c</sup>	
MPP klinikinis efektyvumas	3 <sup>d</sup>	1 <sup>e</sup>
MPP ekonominis efektyvumas	– <sup>f</sup>	
<b>Galutinis balas</b>	<b>8</b>	<b>6</b>

**Paaiškinimai:** a – cukrinis diabetas yra sunki, lėtinė, gyvybei pavojinga liga, kuria susergama, sutrikus medžiagų apykaitai dėl insulino stokos ar jo neveiklumo; b – MPP pagerina gyvenimo kokybę, nes pagerėja gliukozės kiekio koncentracijos kraujyje stebėjimas, tačiau tai nesumažina neįgalumo ir nepadidina darbingumo; c – MPP bus naudojama kartu su šiuo metu naudojamomis alternatyviomis MPP toms pačioms indikacijoms; d – pacientams, sergantiems 1 tipo CD, MPP klinikinis efektyvumas daugeliu aspektų yra statistiškai reikšmingai didesnis už alternatyvios MPP; e – pacientams, sergantiems 2 tipo CD, MPP klinikinis efektyvumas daugeliu aspektų yra toks pat kaip alternatyvios MPP; f – nevertintas, tai nebuvo šio sveikatos priežiūros technologijos vertinimo objektas.

### **Išvados.**

1. Lyginant CGM ir SMBG sistemas saugumo aspektu, daugelyje tyrimų reikšmingo skirtumo vertinant hipoglikemijos atvejų skaičių nebuvo, tačiau viename tyrime nustatytas reikšmingai mažesnis hipoglikemijos atvejų skaičius CGM pacientų grupėje.

2. Daugelis su prietaisais (ar procedūromis) susijusių nepageidaujamų įvykių tyrimuose buvo nustatyti pacientams, kurie naudojo FGM sistemas. Vis dėlto, pagrindiniai nusiskundimai susiję su įprastas nemaloniais pojūčiais, kuriuos sukelia tokio pobūdžio prietaisų (įskaitant gliukomačius) naudojimas, pvz., skausmas įduriant, kraujavimas įdurus, įvairaus stiprumo niežulys, paraudimas, eritema, edema, odos sukietėjimas, žaizdelė.

3. Didesnė nauda mažinant HbA1c lygį buvo pasiekta pacientams, sergantiems 1 tipo ar 2 tipo CD ir naudojančioms kasdienes daugkartines insulino injekcijas arba nuolatinę poodinę insulino infuziją (insulino pompą), naudojant CGM ir FGM sistemas, o ne SMBG.

4. Pacientams, sergantiems 1 tipo CD, tinkamo gliukozės kiekio kraujyje trukmė naudojant CGM ar FGM reikšmingai ilgesnė, hiperglikemijos ir hipoglikemijos trukmė reikšmingai trumpesnė, hipoglikemijos atvejų reikšmingai mažiau nei su SMBG; 2 tipo CD sergantiems pacientams reikšmingo skirtumo nebuvo.

5. Lyginant CGM ir FGM sistemas su SMBG nustatytas statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas ir didesnis pacientų pasitenkinimas naudojamu prietaisu. Į vertinimą papildomai įtrauktos pacientų grupės pažymėjo, kad didžiausi šių sistemų privalumai: pagerėjusi emocinė bei socialinė būsena, miego pokyčiai, geresnė gyvenimo kokybė, nepriklausomumas, geresnė CD kontrolė.

### **Rekomendacijos.**

1. Norint palyginti CGM ir FGM prietaisų naudą vaikams ir nėščiosioms reikalingi papildomi aukštos kokybės kruopščiai suplanuoti ilgalaikiai klinikinio veiksmingumo ir saugumo aspektus analizuojantys tyrimai.

2. Siekiant užtikrinti saugų ir efektyvų CGM bei FGM sistemų naudojimą, būtina patikslinti indikacijas, kurioms esant rekomenduojamas jų naudojimas. Remiantis turimais tyrimų rezultatais, reikšminga nauda, naudojantis CGM ir FGM sistemomis, pasiekama 1 tipo CD sergantiems pacientams.