LIUC BUSINESS SCHOOL

The management of glycaemic control in T2 diabetic patients and the role of glycated albumin: a health technology assessment analysis

Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale
www.liucbs.it

Acknowledgements

The Authors of the present report, referring to the Centre for Health Economics, Social and Health Care Management, LIUC Business School (Carlo Cattaneo – LIUC University – Castellanza, Varese), would like to sincerely thank all the healthcare professionals involved in the AGHATA study for their valuable support both in data retrieval and in the administration of the qualitative questionnaire, as well as for their relevant advice, expert clinical mentoring, effective support and expertise on the topic, useful for the achievement of the challenging goal of the present study.

- **Prof. Angelo Avogaro** (Department of Medicine, University-Hospital, Padova, Italy)
- **Dr.ssa Chiara Bellia** (Section of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Medicine, Department of Biopathology and Medical Biotechnologies, University of Palermo, Italy)
- **Dr. Federico Bertuzzi** (Diabetology Unit, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy)
- **Dr.ssa Graziella Bonetti** (Central Clinical Chemistry Laboratory, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy)
- **Dr. Antonio Ceriello** (Department of Cardiovascular and Metabolic Diseases, IRCCS Multimedica Sesto San Giovanni, Milan, Italy; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain)
- **Prof. Marcello Ciaccio** (Section of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Medicine Department of Biopathology and Medical Biotechnologies, University of Palermo, Italy; Department of Laboratory Medicine, University-Hospital, Palermo, Italy)
- **Prof. Massimiliano Corsi Romanelli** (Service of Laboratory Medicine 1-Clinical Pathology, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, Milan, Italy; Department of Biomedical Sciences for Health, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy)
- **Prof.ssa Elena Dozio** (Department of Biomedical Sciences for Health, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy; Laboratory of Molecular Pathology, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milan, Italy)
- **Dr. Luca Falqui** (Department of Medicine, Diabetes and Endocrinology, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milan, Italy)
- **Dr.ssa Angella Girelli** (Diabetes Care Unit, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy)
- **Prof. Antonio Nicolucci** (Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara, Italy)
- **Prof. Gianluca Perseghin** (Department of Medicine and Surgery, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milan, Italy; Department of Medicine and Rehabilitation, Unit of Metabolic Medicine, Policlinico di Monza, Monza, Italy)
- **Prof. Mario Plebani** (Department of Laboratory Medicine, University-Hospital, Padova)
- **Prof. Umberto Valentini** (Diabetes Care Unit, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy)
- **Dr.ssa Martina Zaninotto** (Department of Laboratory Medicine, University-Hospital, Padova)

July 2018

Contents

1. Introduction 4

2. Study design 5

3. Material and Methods 5

4. Results 7

4.1. Prioritization phase 7

4.2. Assessment of the dimensions 7

4.2.1. General relevance 8

4.2.2. Safety 14

4.2.3. Efficacy and Effectiveness 15

4.2.4. Economic and financial impact 16

4.2.5. Equity impact 20

4.2.6. Ethical and social impact 22

4.2.7. Legal dimension 23

4.2.8. Organisational impact 24

4.3. Appraisal phase 26

5. Conclusions 28

La gestione del controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 e il ruolo dell'Albumina Glicata: un'analisi di Health Technology Assessment 29

Manejo Del Control Glucémico En Pacientes Diabéticos (T2) Y Papel De La Albúmina Glicada: Análisis Evaluativo De Una Tecnología Sanitaria 63

References 91

1. Introduction

Diabetes mellitus is a perfect example of a chronic disease that imposes a large economic burden on individuals and families, national health systems, and countries.
According to the International Diabetes Federation, in Europe just under 60 million people present diabetes (regional prevalence 9.1%), and the number is projected to exceed 70 million by 2040 (http://www.diabetesatlas.org/). One in eleven adults have diabetes, of which around 33% have not been diagnosed and are at a high risk of developing harmful and costly complications. Around 627,000 people aged 27-69 died from diabetes during 2015 in Europe. Of these, about one quarter (26.3%) of these deaths were in people under the age of 60, which partly reflects the age distribution of the population and also may be related to improved survival rates due to more responsive technology and screening oriented healthcare systems.

In 2015, overall healthcare spending on diabetes accounted for 12% of global health expenditure.
The general health costs to treat diabetes and manage complications totaled at least 673 billion USD, in 2015. By 2040, this number is projected to exceed USD 802 billion. Therefore, the implementation of inexpensive, easy-to-use interventions would reduce the huge economic burden.

The main aim of the taking in charge of diabetic patients, and consequently of antyglicemic oral therapy, is the achievement and the maintenance of a good glycemic control. Strict glycemic control in patients with diabetes decreases the incidence of diabetic complications (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993), which can subsequently determine the quality of life and prognosis of such patients.

Traditionally, a glycated haemoglobin (HbA1C) test was the reference for long-term glucose monitoring, done together with oral glucose tolerance test (OGTT), and fasting plasma glucose (FPG) test, thus representing the standard panel of laboratory instruments for this specific setting. Over the last few years, an innovative glycemic marker has emerged in the clinical practice, useful for monitoring the glycemic control in diabetes type 2 patients, assuming oral anti-glycemic treatment (insulin-naïve): a glycated albumin (GA) test, implemented in addition (not in alternative) to the above mentioned traditional monitoring instruments (HbA1c/FPG/OGTT).

GA, a ketoamine formed by non-enzymatic glycation of serum albumin, reflects short-term (2–3 weeks) mean glycemic levels (Furusyo *et al.*, 2013; Koga *et al.*, 2010). GA values are not affected by changes in the lifespan of erythrocyte (Kosecki *et al.*, 2005), and measurement of GA is not influenced by anemia or other conditions which invalidate HbA1c measurements in the diagnosis of diabetes. In addition, GA is reported to serve as a better indicator of glycemic control than HbA1c in diabetic patients on dialysis (Peacock *et al.*, 2008; Inaba *et al.,* 2007).

With regard to the implementation and adoption of the GA test, at present, no consensus exists in Italy as to its use in the clinical practice. Therefore, an in-depth study is needed, particularly in the Italian national setting where, in 2012, the government launched a programme of spending reviews aimed at cutting budgets and limiting the diffusion of technology-based healthcare innovations (Radaelli *et al.*, 2014). Regional governments evaluate and consider only the innovations that are able to practically demonstrate their value-for money, and cost-effectiveness. This acquires a significant role considering the impact of the recent “Patto di Stabilità” (2016), where the analysis of the effectiveness and impacts of medical devices show an urgent need for the technology governance in all the Italian Regions.

Moving on from these premises, **the present study aimed at investigating the implications related to the introduction, in the Italian clinical practice, of the glycated albumin (GA) test, as an "add-on" technology to the traditional glycemic monitoring systems (Hb1Ac test and FPG test), for insuline-naïve patients, affected by type 2 diabetes, assuming oral therapy, thus supporting the Italian evidence-based decision-making process.**

2. Study design

In order to achieve the abovementioned aim, a study design was developed, consisting of the following logical phases, described as follows.

1. Definition of the "PICO", for undertaking the literature review.
2. Identification of the target population, affected by type 2 diabetes, insulin-naïve.
3. Economic evaluation of the clinical pathway of the patients.
4. Assessment of the Health Technology Assessment dimensions.
5. Implementation of a Multi-Criteria Decision Analysis.
6. Production of a complete Health Technology Assessment report.

3. Material and Methods

A Health Technology Assessment (HTA) approach was implemented, it being widely acknowledged as the gold standard (i.e. the reference practice), for identifying and selecting the most promising new technologies and procedures in healthcare sector. This method, particularly important for medical devices and, thus, also for in-vitro diagnostics setting, could be of interest for optimizing economic resources absorption, in professional and knowledge-intensive settings such as hospitals, and thus as the best approach to address the Italian financial constraints, that often block or cut investments. In particular, HTA advocates evidence-based and multi-disciplinary approaches to the evaluation process where different technologies are compared against a number of criteria that deal with their economic, social, clinical, ethical and organizational implications (Drummond *et al.*, 2008), choosing, from among different alternatives, the technology with a better "added value".
Due to the multi-dimensional and multi-disciplinary nature of HTA, several aspects of the medical technologies in the study were considered, as stated within the EUnetHTA Core Model (EUnetHTA, 2016). In particular, the following dimensions were analyzed: i) general relevance; ii) safety; iii) efficacy and effectiveness; iv) economic and financial impact; v) equity; vi) legal aspects; vii) social and ethical impact; and viii) organizational impact.
After the assessment of all the dimensions, a Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) approach (Thokala *et al.*, 2012; Thokala *et al.*, 2016) was implemented, thus defining the appraisal phase. Initially, as required by Lombardy Region HTA practices (Radaelli *et al.*, 2014), the dimensions were prioritised, using a rating scale ranging from 1 (more important dimension) to 8 (less important dimension).
Then, a four-level rating was applied, by 5 expert evaluators to each variable investigated, leading to a final concise result useful in the choosing of the "preferable" technology.

Table 1 - Methods used for the assessment of each dimension

DIMENSION	DOMAIN	METRICS USED IN THE ASSESSMENT PHASE
General relevance	Description of the pathology	Description of the diabetes pathway, diagnosis and treatment.
	Identification of the target population	Prevalence rate of the disease in the Italian setting, thus focusing the attention on type 2 diabetic insulin-naive patients, assuming oral therapy.
	Description of the technologies	Description of the technologies available for glycemic control.
	Consistency with the Regional and National Strategy	Identification of the National Strategy for the management of chronic disease, such as diabetes.
	Quality of literature evidence	Analysis of all the literature evidence retrieved on the basis of the "PICO", thus evaluating their quality, completeness and replicability.
	Severe, mild and moderate adverse events	% incidence of adverse events, derived from literature evidence
Safety	Severe, mild and moderate adverse events	% incidence of adverse events, derived from literature evidence
	Qualitative perception on safety profile	Professionals involved in the analysis, completed a questionnaire, using a 7-item Likert scale, in accordance with the following aspects: i) adverse events development; ii) invasiveness of the procedure; iii) environmental safety; iv) technological tolerability.
Efficacy/ Effectiveness Profile	Efficacy	Efficacy data, derived from literature evidence. The AGHATA study considers the percentage of patients achieving a therapeutic success after 3 months of therapy.
	Effectiveness	Professionals involved in the analysis completed a questionnaire, using a 7-item Likert scale, in accordance with the following aspects: i) ability of the technology to provide a reliable result in the short term; i) the blood glucose value provided by the technology is influenced by the patient's clinical condition; and iii) impact of the technology on the evaluation of a new therapeutic regimen.
Economic and Financial Impact	Activity Based Costing Analysis (ABC)	Process' costs comparison (the lower the economic value is, the more preferable the technology is), considering a 12-month time horizon.
	Cost-Effectiveness Analysis (CEA)	Cost-effectiveness value, calculated as pathway or process costs divided by efficacy data, derived from literature evidence.
	Budget Impact Analysis (BIA)	Target population, multiplied for the pathway or process costs (considering either the ceasing or the incremental costs, comparing two different scenarios).
Equity impact	Perceptions on Equity aspects	Professionals involved in the analysis completed a questionnaire, using a 7-item Likert scale, in accordance with the following aspects: i) access to care on a local level, ii) hospital waiting lists improvement; iii) access to care for persons of a legally protected status; iv) impact on caregivers' life.
Ethical and Social Impact	Ethical and Social perceptions	Professionals involved in the analysis completed a questionnaire, using a 7-item Likert scale, assuming the patient's point of view, in order to investigate the patients' advantages in terms of quality of life and satisfaction.
Legal Impact	Legal concerns	Professionals involved in the analysis completed a questionnaire, using a 7-item Likert scale in order to investigate the consistency with the local policies and the European/National regulation.
Organisational Impact	Qualitative organisational impact	Professionals involved in the analysis completed a questionnaire, using a 7-item Likert scale, in accordance with the following aspects: i) additional people; ii) training courses; iii) meeting to communicate the innovation change; iv) learning time of the innovative technology, considering both a short-term (12 months) and a long-term (36 months) time horizon.
	Quantitative organisational impact	Evaluation of all the ceasing or incremental costs of the innovative technology compared with the comparators, considering additional persons, training courses, additional equipment, spaces or rooms.

The HTA approach proposed in the present study considers the Italian NHS perspective.
All the above dimensions derived from EUnetHTA Core Model, were deployed considering: i) a systemic literature review, ii) administration of qualitative questionnaire filled by 15 healthcare type 2 diabetes experts (considering a 7-item Likert scale, ranging from -3 to +3) and iii) quantitative approaches, useful for the economic evaluation of the clinical pathway and for budget impact analysis.
In particular, 5 laboratory experts, 1 epidemiologist, 5 diabetes experts, 2 strategic management board professionals, and 2 members of the diabetic patient association were involved in the administration of qualitative questionnaire, except for the sub-dimension "Quality of literature evidence", and evaluated with the support of 8 other professionals from different fields of expertise.

4. Results

The results of the study are presented in accordance with the HTA framework implemented in the analysis (Foglia *et al.*, 2017): 1) prioritisation phase; 2) assessment of the dimensions; and 3) appraisal phase.

4.1. Prioritization phase

Before analysing the aforementioned aspects, it is important to look at the results that emerged from a previous prioritisation exercise, useful in revealing the most relevant aspects.
The assessors involved in the "judgement" included 15 professionals, each having a different role.

Table 2 – Prioritization process

DIMENSION	PRIORITISATION
Efficacy & Effectiveness	1
Safety	2
General Relevance	3
Economic and financial impact	4
Equity aspects	5
Organisational impact	6
Social and Ethical impact	7
Legal impact	8

4.2. Assessment of the dimensions

Before undertaking the literature review, the following "**PICO**" was defined in accordance with the present topic: "Glycemic control in insulin-naïve patients (assuming oral therapy), affected by type 2 diabetes".

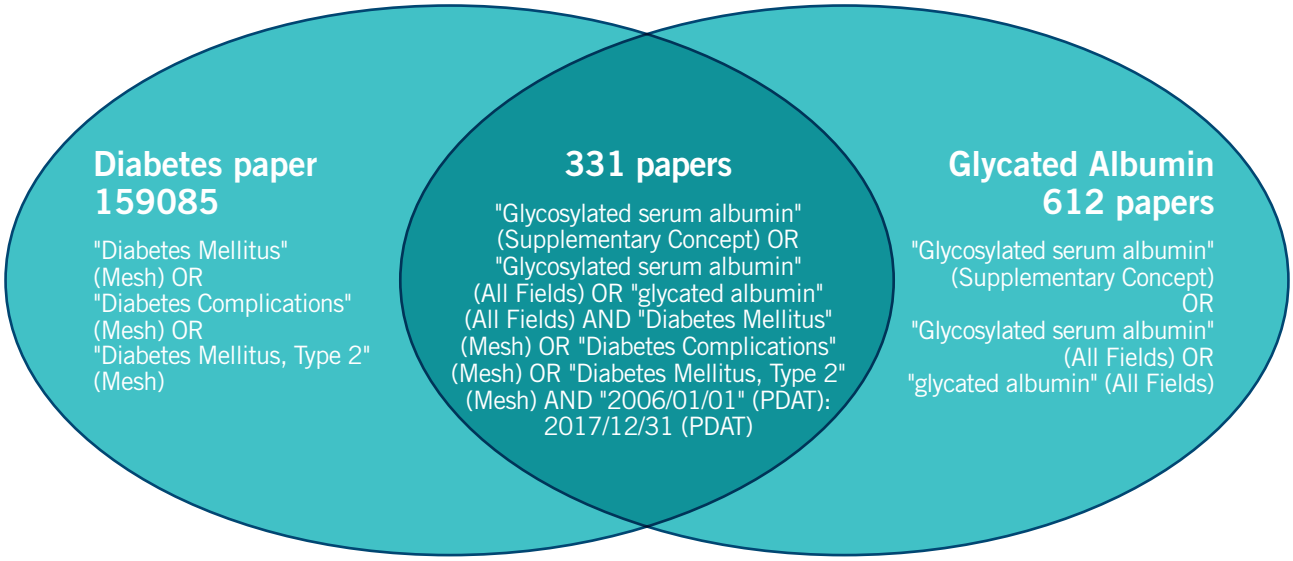
P **patients:** Insulin-naive patients, affected by type 2 diabetes
I **intervention:** glycated albumin, as innovative glycemic marker in addition to the traditional monitoring instruments (HbA1c/fasting plasma glucose/OGTT)
C **comparator:** traditional monitoring instruments (HbA1c/fasting plasma glucose/OGTT)
O **outcome**

- Stabilisation of blood glucose (primary outcome)
- Achievement of therapeutic success (primary outcome)
- Adverse events incidence rate (secondary outcome)

In accordance with the above PICO, a systematically structured literature review was conducted, using the "Structured Literature Review" method. Systematic Review is a specific methodology that "locates existing studies, selects and evaluates contributions, analyses and synthesizes data, and reports the evidence in such a way that allows reasonably clear conclusions to be reached about what is and is not known" (Denyer and Tranfield, 2009).

In this view, the search strategy included the keywords (see Figure 1). Pubmed/Medline, Embase and Cochrane Databases were used.

Figure 1 - Literature review



4.2.1. General relevance

In addition, the general relevance was evaluated using an in-depth literature review, adapting the results achieved within the practices observed in the specific hospital involved in the study, and examining the presented items: *i)* description of the pathology; *ii)* definition of the target population; *iii)* description of the technologies; *iv)* consistency with the Regional/National strategy and *v)* quality of literature evidence.

4.2.1.1. Description of the pathology

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by high blood glucose due to inadequate insulin production and/or insulin resistance and affects 382 million people worldwide, causing an estimated 5.1 million deaths in 2013 alone.
Common symptoms include, frequent urination, and unexplained weight loss (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014). Symptoms may also include increased hunger, feeling tired, and sores that do not heal (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014).
In this view, it emerged that diabetes imposes a large economic burden on individuals and families, national health systems, and Countries. The social impact of this disease is consistent. Diabetes is difficult to sustain for the community and for families, without effective prevention and care.
This expensive social, and economic syndrome has resulted in the search for organizational pathways, not only in terms of care and treatment of the pathology, but also in terms of early-diagnosis with an adequate timing for starting or modifying anti-glycemic oral therapy.

4.2.1.2. Definition of the target population

As mentioned in the introduction, diabetes affects one in eleven adults of the Italian population (IDF, 2015). In addition, it is estimated that only 30% of patients affected by type 2 diabetes (AMD, 2013) assume oral therapy, thus confirming that Italian local data are consistent with the international evidence.

On the basis of the above prevalence rate, the Italian target population is composed of 1,435,970 type 2 diabetes insulin-naïve patients, potentially interested in the use or in the advantages related to the introduction of a new technological additional approach.

Table 3 – Target population

Population resident in Italy	60,589,445
Italian population affected by type 2 diabetes	4,786,566
Italian population affected by type 2 diabetes, not using insulin treatment	1,435,970

4.2.1.3. Description of the technology

The AGHATA project compares two different panels of glycemic control instruments. The first one is composed of an HB1aC test, FPG test, and an OGGT, as standard technology. The second one considers the introduction of a GA test as an add-on strategy starting from the above mentioned standard panel.

- Hb1aC: a test that reflects the average level of blood sugar over the past 2 to 3 months. The ideal range for people with diabetes is generally less than 7%. This test can also be used to diagnose diabetes when the HbA1c level is equal to or greater than 6.5%.
- FPG (Fasting plasma glucose): a fasting plasma glucose test, also known as a fasting glucose test (FGT), is a test that can be used to help diagnose diabetes or pre-diabetes. A range of 4 to 5.5 mmol/l (70 to 99 mg/dl) before a meal is normal. Continual fasting levels of 5.5 to 7 mmol/l (101–125 mg/dl) causes concern of possible pre-diabetes and may be worth monitoring. 7 mmol/l (126 mg/dl) and above means a risk of diabetes.
- OGTT (oral glucose tolerance test): a glucose tolerance test in which glucose is given and blood samples taken afterward to determine how quickly it is cleared, from the blood. In the most commonly performed version of the test, an oral glucose tolerance test (OGTT), a standard dose of glucose is ingested by mouth and blood levels are checked two hours later.

As well as the above traditional monitoring instruments, GA is an innovative test, able to reflect the level of blood sugar over the past 3 weeks. GA values are not affected by changes in erythrocyte lifespan (Kosecki *et al.*, 2005), and measurement of GA is not influenced by anaemia or other conditions which invalidate HbA1c measurements in the diagnosis of diabetes (Furusyo *et al.*, 2013). In addition, GA is reported to serve as a better indicator of glycemic control than HbA1c in diabetic patients on dialysis (Peacock *et al.*, 2008; Inaba *et al.*, 2007; Freedman *et al.*, 2010).

4.2.1.4. Consistency with the Regional and National Strategy

The management of an insulin-naive patient affected by type 2 diabetes, become relevant because of the chronic nature of the disease, thus becoming a urgent priority to be managed by the Italian National Health System (NHS).
According to that, the Italian health Minister have recently elaborated the "National Plan of the Chronicity" (2016), for the governance and the protection of the patients suffering from chronic disease. The new strategy places the individual/patient in the middle of the care system, providing a care plan characterized by personalized diagnostic and therapeutic pathways, thus becoming a challenging task for the Italian NHS.

4.2.1.5. Quality of literature evidence

The literature review was conducted in accordance with the PICO previously mentioned.
Out of the 612 papers that were retrieved, only 50 were considered representative of the setting under assessment, composed by type 2 diabetic patients insulin naïve, but assuming oral therapy. Out of the 50 appropriate evidence, only 5 scientific manuscripts met the inclusion criteria defined for literature review:

in particular 4 cohort observational studies and 2 reviews were deeply analyzed.
The defined inclusion criteria were the followings.

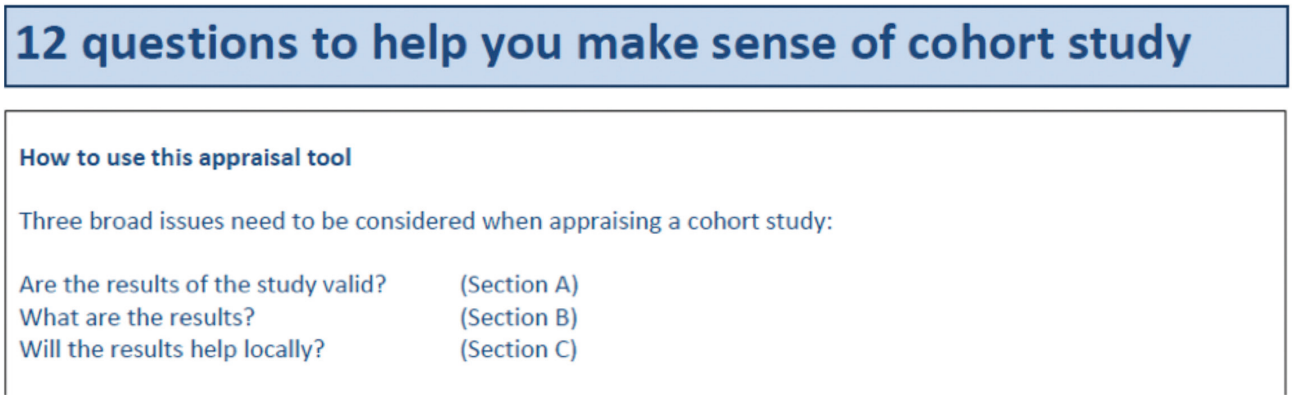
- Number of patients/blood samples involved in the study (> 20);
- journal impact-factor (>1);
- study design and quality of the final claim.

Thus, the selected papers were the followings.

1. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of haemoglobin a1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011;57:205-14;
2. Won HK, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Reduction in glycated albumin can predict change in hba1c: Comparison of oral hypoglycemic agent and insulin treatments. Diabet Med 2012;29:74-9;
3. Shima K, Komatsu M, Noma Y, Miya K. Glycated albumin (ga) is more advantageous than haemoglobin a1c for evaluating the efficacy of sitagliptin in achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes. Internal medicine (Tokyo, Japan) 2014;53:829-35;
4. Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Prediction of near-future glycated haemoglobin levels using glycated albumin levels before and after treatment for diabetes. J Diabetes Investig 2011;2:304-9.
5. Lu JM, Ji LN, Li YF, Li QM, Lin SS, Lv XF, *et al.* Glycated albumin is superior to glycated haemoglobin for glycemic control assessment at an early stage of diabetes treatment: A multi-centre, prospective study. J Diabetes Complications 2016;30:1609-13;
6. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. Endocr J. 2010;57(9):751-62

The above scientific evidence was then evaluated considering both a qualitative and a quantitative point of view. In particular, the qualitative analysis was performed by means of the CASP checklist (Figure 2): professionals were asked to answer the following questions.

Figure 2 – CASP (Critically Critical Appraisal Skills Programme) Checklist



The CASP checklist shows that the results of all the studies selected for the AGHATA study are valid, and could significantly help in the management of type 2 diabetic patients. In general, the following scientific considerations emerged from each study selected for the deep analysis and validation, meeting the inclusion criteria defined.

1. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of hemoglobin a1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011;57:205-14.

Type of Study Design: Review

The present literature evidence describes the evolution with regard to the use of HbA1c into the clinical practice, over the time. On the one hand, for the vast majority of patients with diabetes, HbA1c provides an excellent measure of glycemic control. On the other hand, there are situations in which HbA1c results may be unreliable; these include circumstances that involve factors that could interfere with the actual measurement of HbA1c, such as certain haemoglobin variants or adducts, as well as factors that affect the interpretation of HbA1c results (iron-deficiency anemia or any condition that alters the erythrocyte lifespan). Results are relevant and precise, justified by a confidence interval equal to 95%.

2. Won HK, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Reduction in glycated albumin can predict change in hba1c: Comparison of oral hypoglycaemic agent and insulin treatments. Diabet Med 2012;29:74-9.

Type of Study Design: Cohort observational study

The authors that a correlation coefficient between the change in glycated albumin and HbA1c is not affected by sex, age, BMI, haemoglobin, serum creatinine or albumin. In addition, the reduction in glycated albumin 3 weeks after the initiation of treatment corresponded with the reduction in HbA1c, in a time span of 3 months, after starting hypoglycaemic treatment. Results are expressed by average values ± standard deviation.

3. Shima K, Komatsu M, Noma Y, Miya K. Glycated albumin (GA) is more advantageous than hemoglobin a1c for evaluating the efficacy of sitagliptin in achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes. Internal medicine (Tokyo, Japan) 2014;53:829-35.

Type of Study Design: Cohort observational study

The authors identified factors impact on the quality of Hb1aC, thus revealing the strategic relevance of GA. A significant decrease from baseline was seen in both HbA1c and GA at each four-week period, until the end of the experiment ($p<0.01$). At week 4, the percentage reduction from baseline, was significantly greater in GA than in HbA1c (10.8 ± 8.5% vs. 3.7 ± 4.9%; $p<0.05$). In this view, it emerged that GA is superior to HbA1c, for evaluating the efficacy of sitagliptin treatment, in patients with type 2 diabetes. Results are solid, demonstrated by their higher significance level.

4. Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Prediction of near-future glycated hemoglobin levels using glycated albumin levels before and after treatment for diabetes. J Diabetes Investig 2011;2:304-9.

Type of Study Design: Cohort observational study

The results of the study provided indications with reference to the validation of an algorithm that can predict the value of glycated haemoglobin based on GA levels, after 14 days, within a population consisting of diabetic patients treated with insulin and / or hypoglycemic agents oral. In this view, a strong and positive correlation was observed, between predicted GA and measured GA, at the third visit ($R = 0.669, P < 0.0001$). Similarly, a strong and positive correlation was observed between the predicted HbA1c, and the measured HbA1c at the third visit ($R = 0.795$, $P < 0.0001$). GA and HbA1c levels 1–3 months after starting diabetes treatment could be predicted, using the equation developed. The prediction of near-future HbA1c levels using GA levels at two points would be useful for judging the effectiveness of ongoing diabetes treatment at an earlier stage.

In conclusion, despite the relevance of the results, they are not precise enough, since standard deviation is almost equal to 10%; this is maybe due to short follow-up period (45-49 days).

5. Lu JM, Ji LN, Li YF, Li QM, Lin SS, Lv XF, *et al.* Glycated albumin is superior to glycated hemoglobin for glycemic control assessment at an early stage of diabetes treatment: A multicenter, prospective study. J Diabetes Complications 2016;30:1609-13.

Type of Study Design: Cohort observational study

The study revealed that changes in GA on day 14, 28 and 91 were all closely correlated with changes in HbA1c on day 91. In addition, a change in GA on Day 14 was related with treatment effectiveness evaluated by HbA1c on day 91. Thus, GA may be a useful marker for assessing glycemic control at an early stage of new diabetes treatment and assist in guiding adjustments to treatment and therapy. Results are expressed by mean values ± standard deviation.

6. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. Endocr J. 2010;57(9):751-62

Type of Study Design: Review

The paper was a review, with regard the quality of GA as an innovative glycemic marker in comparison to HbA1c. GA more accurately reflects changes in plasma glucose during short term and also post-prandial plasma glucose. This review summarises diseases and pathological conditions where GA measurement is useful. These include the status of glycemic control changes during short term, diseases which cause post-prandial hyperglycemia, iron deficiency anemia, pregnancy, chronic liver disease (liver cirrhosis), chronic renal failure (diabetic nephropathy), and variant haemoglobin.

Besides the qualitative assessment, professionals were asked to give their judgement, with regard to the quality, completeness and replicability of the literature evidence, considering a 4-level evaluation scale, thus giving a final synthetic concise score with regard to the literature data available on the standard and new technology compared in the present multidimensional evaluation.

Table 4 - Concise results

	Traditional instrument				Traditional instrument + GA			
Paper #1								
Quality	1	2	3	4	1	2	3	4
Replicability of the results	1	2	3	4	1	2	3	4
Completeness	1	2	3	4	1	2	3	4
Average value								

The following tables showed the results with regard to the quality, replicability and completeness of the literature evidence evaluated in the AGAHTA project.

Table 5 – Quality, replicability and completeness of the study results

QUALITY	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Paper #1 (Little *et al.*, 2011)	3.75	NA
Paper #2 (Won *et al.*, 2012)	3.50	3.75
Paper #3 (Shima *et al.*, 2014)	3.75	3.63
Paper #4 (Koga *et al.*, 2011)	2.75	2.75
Paper #5 (Lu *et al.*, 2016)	3.50	3.50
Paper #6 (Koga & Kasayama *et al.*, 2010)	3.75	3.75
Paper #1 (Little *et al.*, 2011)	**3.75**	**NA**
REPLICABILITY	**TRADITIONAL INSTRUMENTS**	**TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA**
Paper #1 (Little *et al.*, 2011)	3.75	NA
Paper #2 (Won *et al.*, 2012)	3.13	3.38
Paper #3 (Shima *et al.*, 2014)	3.13	3.00
Paper #4 (Koga *et al.*, 2011)	2.38	2.50
Paper #5 (Lu *et al.*, 2016)	3.25	3.38
Paper #6 (Koga & Kasayama *et al.*, 2010)	3.38	3.50
Average value	**3.17**	**3.15**
COMPLETENESS	**TRADITIONAL INSTRUMENTS**	**TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA**
Paper #1 (Little *et al.*, 2011)	3.75	NA
Paper #2 (Won *et al.*, 2012)	3.50	3.50
Paper #3 (Shima *et al.*, 2014)	3.50	3.38
Paper #4 (Koga *et al.*, 2011)	2.50	2.63
Paper #5 (Lu *et al.*, 2016)	3.25	3.50
Paper #6 (Koga & Kasayama *et al.*, 2010)	3.25	3.38
Average value	**3.29**	**3.28**

In conclusion, since paper #1 (Little et al., 2011) was a review regarding the implementation of Hb1Ac in the clinical practice, it was not included in the final assessment of the score. Thus, the following table shows that the two technologies could be considered super-imposable in the measurement of the general quality and the goodness of literature available on the topic.

Table 6 – Final results

	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Paper #2 (Won *et al.*, 2012)	3.38	3.54
Paper #3 (Shima *et al.*, 2014)	3.46	3.33
Paper #4 (Koga *et al.*, 2011)	2.54	2.63
Paper #5 (Lu *et al.*, 2016)	3.33	3.46
Paper #6 (Koga & Kasayama *et al.*, 2010)	3.46	3.54
Totale	**3.23**	**3.30**

4.2.2. Safety

The identification of the risks and possible adverse events for patients, in relation with the implementation of various healthcare technologies, is a significant aspect both in terms of clinical outcome and in terms of economic aspects. These elements worsen the overall condition of the patients, whose care pathway becomes more complex: as a result, the depletion of the system's resources also greatly increases.

4.2.2.1. Evidence-based Safety

In general, long-term complications from high blood sugar include heart disease, strokes, diabetic retinopathy which can result in blindness, kidney failure, and poor blood flow in the limbs, which may lead to amputations (Inaba *et al.*, 2007).

From an evidence-based point of view, literature revealed that the introduction of the GA test could be a better predictor of the relative risk in the development of diabetes complications, in comparison with the implementation of HbA1c alone, with regard to both diabetic retinopathy and nephropathy development (Nathan *et al.*, 2014; Pan *et al.*, 2014). In addition, GA could be able reflect shorter-term control of plasma glucose level, being helpful in patients with hemoglobin-related pathology.

Findings from the DCCT/EDIC and other studies (Nathan *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2012; Murea *et al.*, 2012; Song *et al.*, 2012; Xue *et al.*, 2012) revealed the association of increased GA values with the presence of diabetic retinopathy, nephropathy, and cardiovascular complications; these findings also support the use of GA measurements in the diagnosis of diabetes.

4.2.2.2. Professionals perceptions on safety profile

Due to the lack of literature on this specific information, and in order to define the local perception of safety dimension (in the Italian setting), safety data were collected through specific interviews with diabetes healthcare professionals, in relation with their own practical experiences.

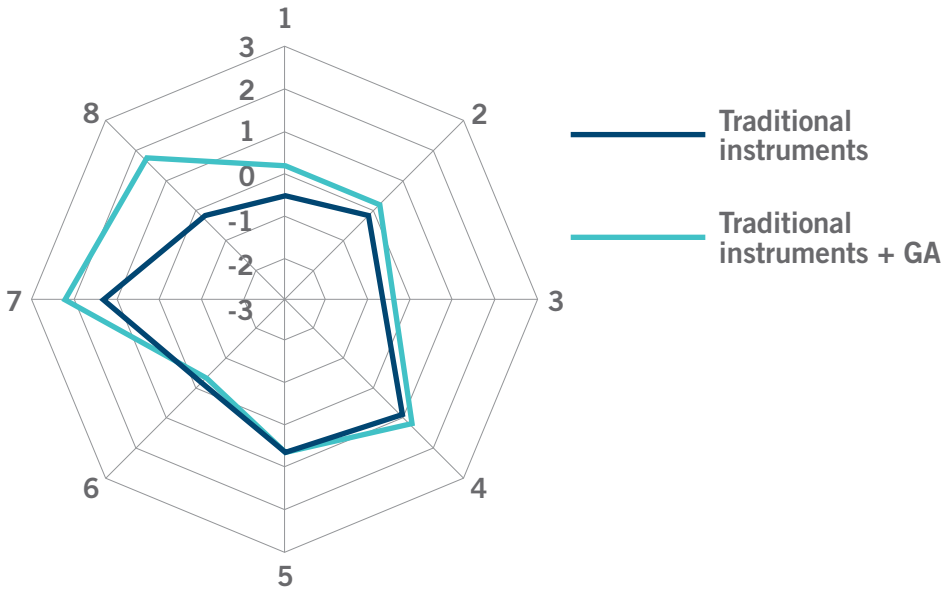
The perceived safety, was assessed using a 7-item Likert Scale ranging from a minimum of -3 (worst impact), to a maximum of +3 (best impact), considering the following items. 1) Severe adverse events; 2) mild and moderate adverse events; 3) invasiveness; 4) general safety; 5) technology's tolerability; 6) environmental risk, 7) ability of the technology to prevent long-term diabetes complications; and 8) sensitivity of the technology to sudden oscillations of the average blood glucose level.

The introduction of the GA test, as an add-on strategy, would be considered the preferable technology, with respect all the items under assessment (0.11 vs 0.65). In particular, with regard to GA's ability to prevent long-term diabetes complications (1.30 vs 2.20), and its sensitivity to sudden oscillations of the average blood glucose level (-0.30 vs 1.70), thus being consistent with literature evidence on the topic. Low negative perceptions emerged with regard both technologies, concerning the item "environmental risk", because of the nature of all the laboratory procedures, that produces a significant amount of wastes, with a grate environmental impact.

Table 7 - Perceived safety

QUALITY	ID	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Severe adverse events	1	-0.60	0.10
Mild and moderate adverse events	2	-0.30	0.10
Invasiveness	3	-0.50	-0.40
General safety	4	0.90	1.20
Technology's tolerability	5	0.60	0.60
Environmental risk	6	-0.20	-0.30
Ability of the technology to prevent long-term diabetes complications	7	1.30	2.20
Sensitivity of the technology to sudden oscillations of the average blood glucose level	8	-0.30	1.70
Average Value		**0.11**	**0.65**

Chart 1 - Perceived safety



4.2.3. Efficacy and Effectiveness

4.2.3.1. Efficacy

Efficacy data derived from the literature evidence available on the topic and regarding the "achievement of therapeutic success after 3 months of therapy" were recorded.

Table 8 - Efficacy data

	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
% of patients achieving a therapeutic success after 3 month of therapy (T3) [difference between marker values (T1-T0 or T3-T0) > 5%]	71.6%	97.0%
% of patients achieving a therapeutic success after 3 month of therapy (T3) [difference between marker values (T1-T0 or T3-T0) > 10%]	25.4%	70.1%

4.2.3.2. Qualitative assessment of the effectiveness dimension

The effectiveness dimension was also investigated from an effectiveness perception point of view, through specific interviews with clinicians, in relation to their own practical experience.

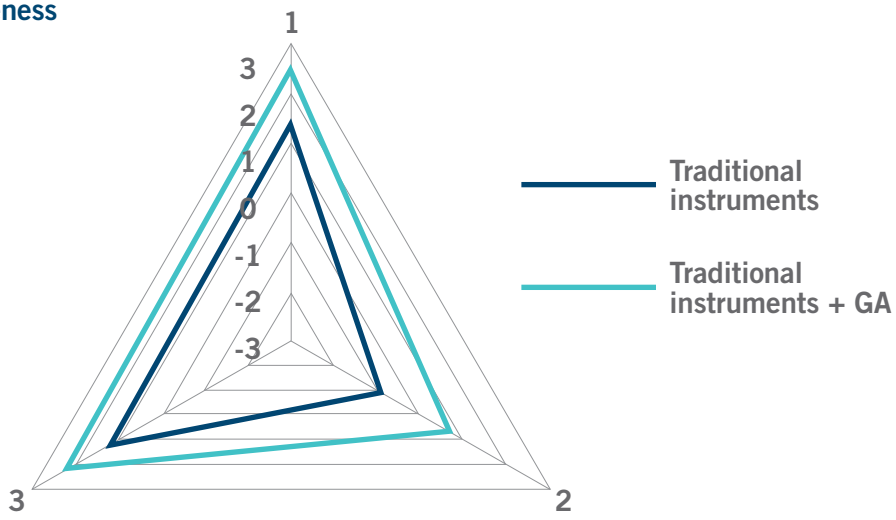
The perceived efficacy was assessed using a 7-item Likert Scale, ranging from a minimum of -3 (worst impact), to a maximum of +3 (best impact) with regard to the following items. 1) Ability of the technology to provide a reliable result in the short term; 2) the blood glucose value provided by the technology is influenced by the patient's clinical condition, and 3) impact of the technology on the evaluation of a new therapeutic regimen.

The perceptions declared by the professionals involved in the study, suggested a superiority of traditional tests plus GA, with respect to the traditional instruments alone. In particular, the introduction of the GA test as an add-on strategy, was perceived as a general factor of improvement, in the overall management of diabetic type 2 patient, not undergoing insulin therapy (0.53 vs 1.80).

Table 9 - Perceived effectiveness

QUALITY	ID	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Ability of the technology to provide a reliable result in the short term	1	1.30	2.50
The blood glucose value provided by the technology is influenced by the patient's clinical condition	2	-0.90	0.70
Impact of the technology on the evaluation of a new therapeutic regimen	3	1.20	2.20
Average Value		**0.53**	**1.80**

Chart 2 - Perceived effectiveness



4.2.4. Economic and financial impact

To correctly assess the economic and financial aspects into the clinical practice, it was necessary to analyze and determine the costs of the clinical pathway, focusing on the patient undergoing glycemic control, considering a 12-month time horizon.

The comparison was based on the evaluation of the "AS IS" situation (use of only the traditional instruments), and the "TO BE" situation (use of the GA test in addition to the traditional panel of instruments).
It was also necessary to define the cost-effectiveness of the two alternatives studied, and the budget impact, assuming the NHS perspective, in order to evaluate the overall economic and financial implication of the new technology introduction.

4.2.4.1. Activity Based Costing Analysis

The Activity Based Costing (ABC) approach was useful to highlight and define all the costs related to each technology used to monitor the glycemic control.
All the information required for a proper economic evaluation were retrieved considering local data of the hospitals involved in the analysis related to the present study.
It should be noted that both the "AS IS" scenario and the "TO BE" scenario are stratified on the basis of the pharmacological switch, experienced by a patients. In this view, all the following economic results consider two different populations:

1. Patients who **have not experienced** a therapy switch, within a 12-month time horizon of treatment and monitoring.
2. Patients who **have experienced** a therapy switch, within a 12-month time horizon of treatment and monitoring.

In order to estimate the medical costs, the following health expenditure items were investigated, assuming the NHS point of view.

- Number and typology of blood/laboratory exams.
- Number and typology of diagnostic procedure.
- Number and typology of diabetic visits and other specialist visits.
- Number and typology of hospitalisations.
- Number and typology of self-monitoring of blood glucose.

The economic information was evaluated in accordance with outpatients/hospital admission Reimbursement Tariffs, valid for 2017 and updated to 2018.

The economic evaluation of the "AS IS" scenario is detailed in the following table.

Table 10 - Economic evaluation of the "AS IS" scenario (12 months)

HEALTH EXPENDITURE ITEMS	ECONOMIC EVALUATION OF A PATIENT WHO HAS NOT EXPERIENCED A THERAPY SWITCH, WITHIN A 12-MONTH TIME HORIZON		ECONOMIC EVALUATION OF A PATIENT WHO HAS EXPERIENCED A THERAPY SWITCH, WITHIN A 12-MONTH TIME HORIZON	
	ECONOMIC VALUE	%	ECONOMIC VALUE	%
Laboratory exams	€ 68.67	31.89%	€ 74.08	26.66%
Specialistic visits	€ 55.99	26.00%	€ 68.59	24.68%
Diagnostic procedures	€ 18.66	8.67%	€ 20.01	7.20%
Self-monitoring of blood glucose	€ 72.00	33.44%	€ 115.20	41.46%
Annual management medical cost	**€ 215.31**	**100.00%**	**€ 277.88**	**100.00%**

Literature review (Shima *et al.*, 2014) revealed that the introduction of the GA test would increase the number of patient achieving therapeutic success after 3 months of therapy (97.0% vs 71.6% or 70.1% vs 25.4%, dependent from the difference between marker values, if equal to 5% or 10% - see Table 7).

Thus, it emerged that in the "AS IS" scenario, 28% or 74% patients experienced a therapeutic switch (dependent from the difference between marker values). In accordance with this consideration, the weighted average cost related to a type 2 diabetic patients, was evaluated, equal to € 233.08 (if 28% of patients modify pharmacological treatment) and equal to € 261.99 (if 74% of patients modify pharmacological treatment).

The economic evaluation of the "TO BE" scenario considered the following additional healthcare items:

- conduction of the same number of GA tests as HbA1C test, for patients who have not experienced a therapy switch, within a 12-month time horizon;
- conduction of an additional GA test with respect to the number of HbA1C tests, for patient who have experienced a therapy switch, within a 12-month time horizon.

In this view, considering a GA test cost equal to € 7.41 (modal value related to national outpatients Reimbursement Tariffs of HbA1c), the economic evaluation of the "TO BE" scenario is shown in the following table.

Table 11 - Economic evaluation of the "TO BE" scenario (12 months)

HEALTH EXPENDITURE ITEMS	ECONOMIC EVALUATION OF A PATIENT WHO HAS NOT EXPERIENCED A THERAPY SWITCH, WITHIN A 12-MONTH TIME HORIZON		ECONOMIC EVALUATION OF A PATIENT WHO HAS EXPERIENCED A THERAPY SWITCH, WITHIN A 12-MONTH TIME HORIZON	
	ECONOMIC VALUE	%	VALORIZZAZIONE	ECONOMIC VALUE
Laboratory exams	€ 79.92	35.27%	€ 96.70	32.18%
Specialistic visits	€ 55.99	24.71%	€ 68.59	22.83%
Diagnostic procedures	€ 18.66	8.24%	€ 20.01	6.66%
Self-monitoring of blood glucose	€ 72.00	31.78%	€ 115.20	38.34%
Annual management medical cost	**€ 226.56**	**100.00%**	**€ 300.50**	**100.00%**

With the introduction of the GA test, it would be possible to evaluate earlier the effects of the hypoglycemic therapy administered to diabetic patients, anticipating the definition of the best therapeutic regimen to guarantee a proper glycemic control.
Within the TO BE scenario, 3% or 29.9% patients experienced a therapeutic switch (dependent from the differences between marker values, as reported in literature by Shima and colleagues). According to that, the weighted average cost, related to the "TO BE" scenario, is equal to € 230,61 (if 3% of patients modify pharmacological treatment) and equal to € 249,99 (if 29.9% of patients modify pharmacological treatment).

4.2.4.2. Cost-Effectiveness Analysis

Another methodology applied to compare the two technologies was the cost-effectiveness analysis (CEA), an economic evaluation in which the costs of alternative procedures are compared using outcome measures expressed in natural units.
In order to implement the CEA it was necessary to have suitable measures of effectiveness, since this expresses health benefits in simple terms such as years of life gained.
The cost-effectiveness analysis demonstrated that the innovative pathway would be the preferable technology (CEV: 225.53 vs 237.74 or CEV: 1,031.45 vs 356.62).

Table 12 - Cost-effectiveness analysis

DIFFERENCE BETWEEN MARKER VALUES (T1-T0 OR T3-T0) > 5%		
	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Weighted average cost	€ 233.08	€ 230.61
Efficacy	71.60%	97.00%
CEV – Cost-Effectiveness Value	325.53	237.74
DIFFERENCE BETWEEN MARKER VALUES (T1-T0 OR T3-T0) > 10%		
	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Weighted average cost	€ 261.99	€ 249.99
Efficacy	25.40%	70.10%
CEV – Cost-Effectiveness Value	1,031.45	356.62

4.2.4.3. Budget Impact analysis

To complete the economic and financial dimension, a Budget Impact Analysis (BIA) was implemented in order to predict the economic and financial consequences of the adoption and diffusion of a new technology into a healthcare system with finite resources.

Whereas a CEA evaluates both costs and outcomes of alternative technologies over a specified time horizon, in order to estimate their economic efficiency, a BIA is based on their affordability.

The “baseline scenario” (“AS IS”), in which all the Italian patients were treated with the standard glycemic control instruments, was compared with the “innovative scenario” (“TO BE”), in which the introduction of the GA test is added, assuming the NHS perspective, and considering a 12-month time horizon.

Given the economic evaluation previously mentioned as well as the percentage of patients experiencing a therapy switch (see Chapter 4.2.3.1), the GA test introduction would lead to fewer patients requiring a therapy switch (-89.44%), with an economic advantage of -1.06% (12 months). In absolute term the Italian NHS could save from a minimum of € -3.551.275 to a maximum of € -17.228.961, for the proper management of 1.435.970 type 2 diabetic insulin-naïve patients, assuming oral therapy.

It should be noted here that the investment related to the innovative glycemic marker could be absorbed already in the first year after its introduction, thus bringing an economic advantage, due to an optimisation of the patient’s clinical pathway. The costs related to the investment in the laboratory budget could be compensated, in the short-term, thanks to the support of the disinvestment in the clinical pathway related direct costs.

Table 13 - Budget Impact Analysis

DIFFERENCE BETWEEN MARKER VALUES (T1-T0 OR T3-T0) > 5%		
BASELINE SCENARIO (AS IS)	**POPULATION**	**COST**
-no switch	1,028,154	€ 221,373,233.05
- switch	407,815	€ 113,324,686.33
Total Baseline Scenario		**€ 334,697,919.38**
INNOVATIVE SCENARIO (TO BE)	**POPULATION**	**COST**
-no switch	1,392,891	€ 318,201,308.64
- switch	43,079	€ 12,945,335.91
Total Innovative Scenario		**€ 331,146,644.54**
Difference (€)	**-364,736**	**€ -3,551,275**
Difference (%)	**-89.44%**	**-1.06%**

DIFFERENCE BETWEEN MARKER VALUES (T1-T0 OR T3-T0) > 10%		
BASELINE SCENARIO (AS IS)	**POPULATION**	**COST**
-no switch	364,736	€ 78,531,845.24
- switch	1,071,233	€ 297,676,816.92
Total Baseline Scenario		**€ 376,208,662.16**
INNOVATIVE SCENARIO (TO BE)	**POPULATION**	**COST**
-no switch	1,006,615	€ 229,957,852.94
- switch	429,355	€ 129,021,847.86
Innovative		**€ 358,979,700.80**
Difference (€)	**-641,879**	**€-17,228,961**
Difference (%)	**-59.92%**	**-4.58%**

4.2.5. Equity impact

The equity impact was investigated using specific questionnaires, completed by all the clinicians involved in the study, in accordance with the items within the EUnetHTA Core Model, and assuming the patients' point of view. 1) Access to care on local level; 2) access to care for person of a legally protected status; 3) impact on the hospital waiting list; 4) generation of health migrations; 5) existence of factors limiting the use of the technology for a group of patients; 6) the different willingness to pay of patients could modify the technology accessibility; 7) level of iniquity of the technology; and 8) patients' cultural, moral and religious beliefs could modify the technology accessibility were the dimensions investigated for the equity aspects analysis.

From an equity perspective, it emerged that the traditional instruments could be considered the preferable technology (0.72 vs 0.13). This consideration may be justified by the low-level perceptions resulting from GA limited accessibility (-0.42 vs 1.83), since the innovative technology has not yet been used and implemented in the national laboratories.

It should be noted here the higher value, in favour of the GA test, with regard to the item "Existence of factors limiting the use of the technology for a group of patients" (1.33 vs 0.67). This is because GA values are not affected by changes in erythrocyte lifespan,(Kosecki *et al.*, 2005), and measurement of GA is not influenced by anaemia or other conditions which invalidate HbA1c measurements in the diagnosis of diabetes (Furusyo *et al.*, 2013; Gram-Hansen *et al.*, 1990; Coban *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2010; Church *et al.*, 2014).

Table 14 - Equity impact

	ID	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Access to care on local level	1	1.83	-0.42
Access to care for person of a legally protected status	2	1.75	-0.58
Impact on the hospital waiting list	3	0.08	0.33
Generation of health migrations	4	0.75	1.17
Existence of factors limiting the use of the technology for a group of patients	5	0.67	1.33
The different willingness to pay of patients could modify the technology accessibility	6	0.08	-1.00
Level of iniquity of the technology	7	0.58	0.17
Patients' Cultural, moral and religious beliefs could modify the technology accessibility	8	0.00	0.00
Average Value		**0.72**	**0.13**

Chart 3 - Equity impact



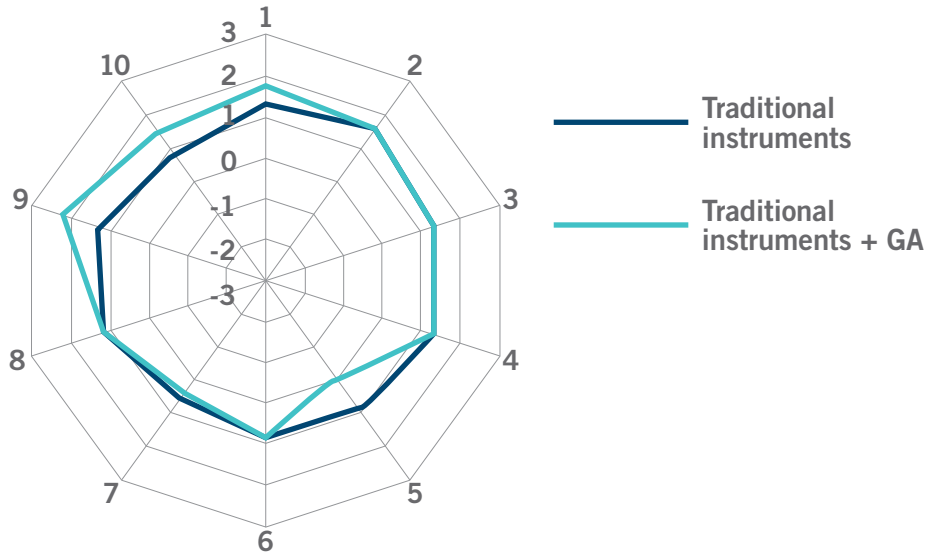
4.2.6. Ethical and social impact

With regard to the ethical and social impact, the clinicians declared that the patients would experience a positive impact, with the use of the new technology (1.20 vs 1.12).

Table 15 - Qualitative perception of the ethical and social impact

ITEM	ID	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Ability of the technology to protect the patients' autonomy	1	1.33	1.75
Protection of human rights	2	1.58	1.58
Ability of the technology to protect the patients' integrity	3	1.42	1.42
Ability of the technology to protect the patients' dignity	4	1.33	1.33
The use of technology guarantees the social values and the willingness to pay of the patient	5	0.83	0.00
Ability of the technology to protect the patients' religion	6	0.75	0.75
Impact of the procedure on the social costs	7	0.67	0.50
Patients and citizens can have a good level of understanding of technology	8	1.08	1.00
Impact of the technology on the patient's perceived quality of life	9	1.33	2.17
impact of the technology on the care giver's life and perception.	10	0.83	1.50
Average Value		**1.12**	**1.20**

Chart 4 - Qualitative perception of the ethical and social impact



It is important to note that the GA test would improve both patients (1.33 vs 2.17) and caregivers (0.83 vs 1.50) quality of life, because related to a better glycemic control monitoring and a lower relative risk to develop diabetes' complications and adverse events.

4.2.7. Legal dimension

The legal impact is useful for the investigation of the consistency within local policies and National / European regulations.
An analysis of the legal implications reported that the two technologies under assessment could be considered super-imposable, with regard to their measurement. Additional legal efforts are required with regard to the regulation of GA acquisition.

Table 16 - Legal impact

	ID	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Permission level of technology	1	0.80	0.10
Need for inclusion of the technology in registry	2	0.00	0.00
Fulfillment of the safety requirements	3	1.80	1.70
Production warranties	4	1.80	1.80
Price control	5	0.90	-0.20
Infringement of intellectual property rights	6	0.00	0.10
The need to regulate the acquisition of technology	7	0.20	-0.60
The legislation covers the regulation of technology for all categories of patients	8	0.50	-0.60
Average Value		**0.75**	**0.29**

Chart 5 - Legal impact



Focusing the attention on the innovative technology, it emerged that the manual of use could be considered complete and exhaustive. In addition, the GA test received CE mark in December 2015 for ILab Systems, and in December 2016 with regard to all the other systems.

4.2.8. Organisational impact

The assessment of the organisational change resulting from the comparison of several alternative technologies that may modify the hospital structure and procedures, in terms of quality (perception and acceptance) and in terms of quantity (human resources, training, structural and instrumental suitability and related investments). Both of these aspects are deemed to be as core elements, with regard to understanding the actual impact of changing from one technology/procedure, to an alternative one.
Therefore, the aim of the organizational impact was to define the perception of the clinicians involved in the new procedure, and to quantify all the investment needed if any organizational changes occurred. In analyzing this dimension, the attention was placed on the hospital processes related to the laboratories test carrying out, and the outpatients activities devoted to the monitoring of the type 2 patients.

4.2.8.1. Qualitative organizational impact

The qualitative organizational impact has a strategic planning role in the medium/long term; in this view, the professionals involved in the study completed a specific questionnaire rating their perceptions, considering both a 12-month and a 36-month time horizon.
In the short-term (12 months), using the GA test acquired a lower score than the comparator, since it required additional investments in training courses for all those who are involved in the procedure (-0.80 vs 0.10).
An additional component that impacts significantly on the organization appeared to be the acquisition of the new equipment (-0.20 vs 0.00), as well as the update of the equipment currently in use (-0-50 vs 0.00). However, the implementation and the adoption in the clinical practice of GA would allow an improvement of the patient clinical pathway (0.90 vs 0.10).

Table 17 - Qualitative perception of the organizational impact (12-month time horizon)

	ID	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Additional staff	1	-0.20	-0.20
Training course for the healthcare professionals taking in charge diabetes type 2 patients	2	0.10	-0.80
Patients' and caregivers' training	3	-0.10	-0.70
Hospital meetings	4	-0.10	-0.80
Learning curve	5	0.10	0.20
Additional room space	6	0.00	0.00
Additional furniture	7	0.00	0.00
Additional equipment	8	0.00	-0.20
Equipment update	9	0.00	-0.50
Purchase of equipment	10	-0.10	-0.50
Impact of the technology on the internal processes	11	0.00	-0.50
Impact of the technology on the purchasing processes	12	-0.10	-0.90
Impact of the technology on the hospital processes	13	0.10	0.20
Impact of the technology on the patient's clinical pathway	14	0.10	0.90
Average Value		**-0.01**	**-0.27**

Chart 6 - Qualitative perception of the organizational impact (12-month time horizon)

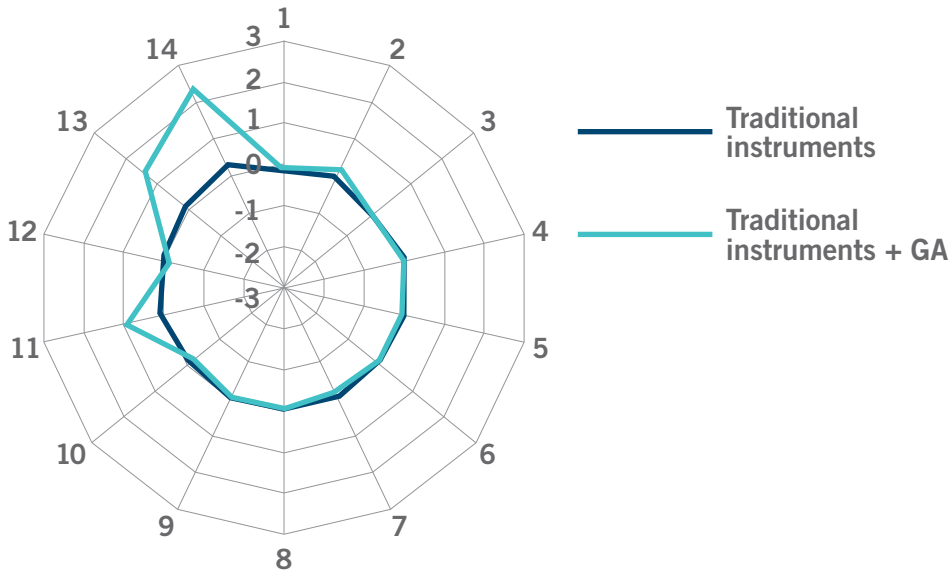


Over a 36-month time period from market penetration, there was a contraction of the above mentioned drawbacks: the healthcare professionals, having acquired the competence in using the innovative technology, no longer need to attend training courses.
In this view, it emerges that the innovative technology may be considered the most preferred technology from an organizational point of view, with an average value of 0.30.

Table 18 – Qualitative perception of the organizational impact (36-month time horizon)

	ID	TRADITIONAL INSTRUMENTS	TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA
Additional staff	1	0.00	0.00
Training course for the healthcare professionals taking in charge diabetes type 2 patients	2	0.00	0.20
Patients' and caregivers' training	3	-0.20	-0.20
Hospital meetings	4	0.00	0.00
Learning curve	5	0.00	-0.10
Additional room space	6	0.00	0.00
Additional furniture	7	0.00	0.00
Additional equipment	8	0.00	0.00
Equipment update	9	0.00	-0.10
Purchase of equipment	10	0.00	-0.10
Impact of the technology on the internal processes	11	0.10	0.90
Impact of the technology on the purchasing processes	12	0.00	-0.10
Impact of the technology on the hospital processes	13	0.10	1.40
Impact of the technology on the patient's clinical pathway	14	0.20	2.30
Media		**0.01**	**0.30**

Chart 7 - Qualitative perception of the organizational impact (36-month time horizon)



4.2.8.2. Quantitative organizational impact

The assessment of the quantitative organizational impact, assuming a 12-month time horizon, confirmed the professionals' perceptions.

- There emerged the need to organize specific training courses devoted to individuals directly involved in the use of GA, lasting at least 60 minutes with a reinforcement meeting after 6 months from the GA test acquisition into the clinical practice.
- The introduction of the GA test does not require additional costs for the Laboratory department: the manufacturer that supplies the kit tries to put the clinic in the condition to be able to use this test with the existing equipment;
- The introduction of the GA test is related to the need to insert a new method («setting»), so that the equipment already used in the clinic practice can read the GA test results: this involves the intervention of a technician of the production company, with a simultaneous downtime of about 60 minutes.

4.3. Appraisal phase

The final phase of the analysis required the implementation of a multi-criteria decision approach, in order to define a final score, useful for an evidence-based decision making appraisal (Thokala *et al.*, 2012; Thokala *et al.*, 2016). Five evaluators (different from the ones performing the prioritisation and the assessment), after a careful analysis of the results, assigned to each dimension and sub-dimension a four-level mark (ranging from a minimum of 0 to a maximum of 4).

In particular, for a proper development of the MCDA, the following activities were required:

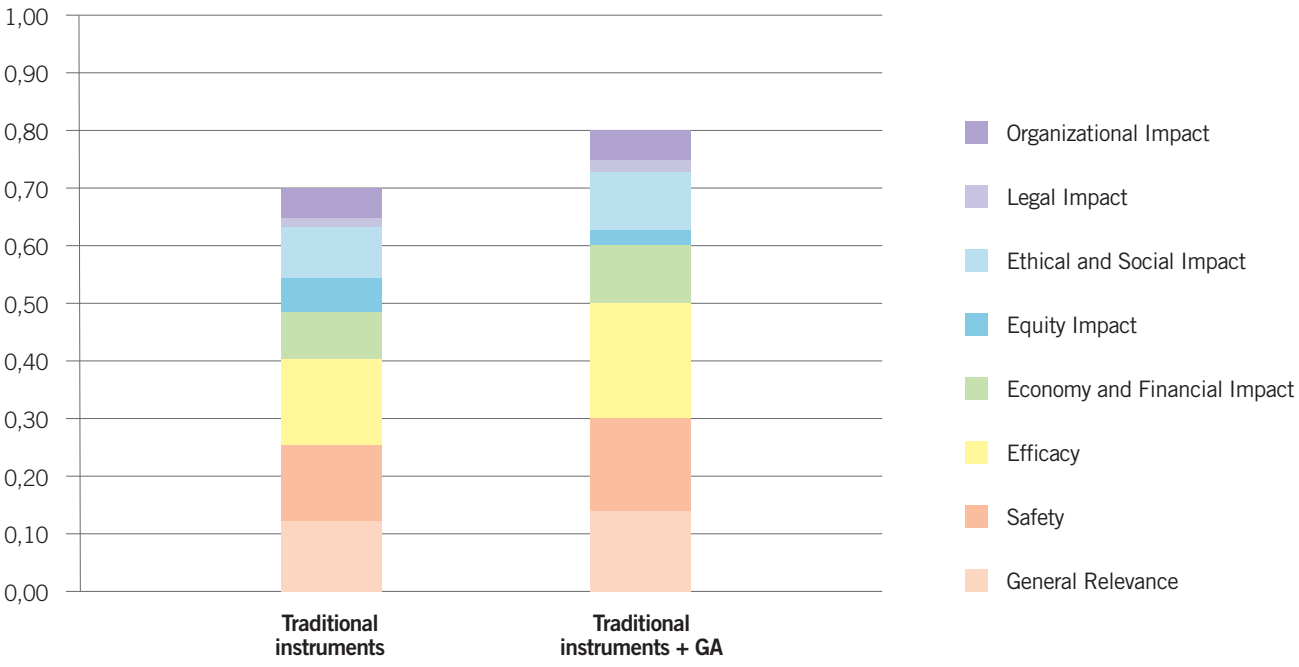
1. normalization of the prioritization given by the 15 assessors;
2. attribution of a score, considering a 5-level evaluation scale, to each sub-criteria investigates as mentioned in Table 1 of the Section 3 "Materials and Methods";
3. identification of the final value of each dimension, through the aggregation of all the score attributed to the sub-criteria related to the specific dimension, and consequent standardization of the final value (specifically, the average score deriving from the aggregation of the sub-criteria was divided by 4, that is the maximum attributable score);

4. identification of the final score for dimensions, obtained by multiplying the normalised score calculated for each dimension with the normalised value of priority;
5. sum of the all the final score emerged during the conduction of the above step 4, thus defining the final score for both technologies under assessment: the higher the score acquired, the more preferable is the technology.

Table 19 - Results from the multi-criteria decision analysis

	TRADITIONAL INSTRUMENTS			TRADITIONAL INSTRUMENTS + GA		
	NORMALIZED SCORE			NORMALIZED SCORE		
Dimensions	**Normalized prioritization**	**Standardized dimension**	**Final score**	**Normalized prioritization**	**Standardized dimension**	**Final score**
General Relevance	0.17	0.74	0.12	0.17	0.82	0.14
Safety	0.19	0.68	0.13	0.19	0.83	0.16
Efficacy	0.22	0.68	0.15	0.22	0.93	0.21
Economic and Financial Impact	0.14	0.58	0.08	0.14	0.72	0.10
Equity Impact	0.08	0.70	0.06	0.08	0.30	0.03
Ethical and Social Impact	0.11	0.83	0.09	0.11	0.93	0.10
Legal Impact	0.03	0.50	0.01	0.03	0.55	0.02
Organizational Impact	0.08	0.63	0.05	0.08	0.68	0.06
TOTAL			**0.70**			**0.80**

Chart 8 - Results from the multi-criteria decision analysis



5. Conclusions

The results of the study show that the introduction of GA in addition to the traditional instruments for glycaemic control, may be considered a valid technological alternative within the specific setting of T2 diabetic patients treatment (final value: 0.80 vs 0.70).

Relevant GA strengths are found in: i) the safety dimension; ii) the efficacy/effectiveness; iii) the social impact, as well as the capability to GA to be used for glycaemic control, in patients affected by anaemia or other conditions which invalidate HbA1c measurements in diabetes.

From an efficacy/effectiveness and safety perspective, there emerged the superiority of GA in comparison to the implementation of traditional instruments alone, considering both literature review and professionals' perceptions, GA implementation could reduce the risk to develop diabetes complications (such as diabetic retinopathy, nephropathy and cardiovascular problems) and improve the number of patients achieving a therapeutic success, with a consequent reduction of patients requiring a therapeutic switch, leading also to economic benefit related to the management of diabetic type 2 patients.

The above considerations also affect the ethical and social profile, analysing the patient's point of view: it emerged, in fact, that GA would improve the quality of life of both patients and caregivers, as it correlated with better monitoring of blood glucose and a lower risk of complications.
From an economic and organisational point of view, fewer investments are required for the acquisition and consequent implementation of the new glycaemic marker into the clinical practice.
The budget impact analysis performed has also revealed that the investment for GA introduction, could be absorbed within the first year since its introduction, thus also leading to economic advantages related to the optimization of the clinical pathway of insulin-naïve patients affected by type 2 diabetes, assuming oral therapy. This economic advantages could therefore be variable from a minimum of -1.06% (€ -3,551,275) to a maximum of -4.58% (€-17,228,961), strictly dependent on the number of patients requiring a therapeutic switch.

In conclusions, results demonstrates the strategic relevance related to GA introduction into the Italian clinical practice, its economic sustainability and feasibility, as well as the potentialities in clinical pathway improvement.

The final and concise result deriving from the appraisal phase confirm the good impact of both the two technologies, giving an advantage in case of use of traditional instruments, in addition with GA.

LIUC BUSINESS SCHOOL

La gestione del controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 e il ruolo dell'Albumina Glicata: un'analisi di Health Technology Assessment

Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale
www.liucbs.it

Ringraziamenti

Gli autori del presente report finale di ricerca, afferenti al Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale della LIUC Business School (Università Cattaneo – LIUC, Castellanza, Varese), vorrebbero sentitamente ringraziare tutti i professionisti coinvolti nello studio AGHATA, per la costante e proficua collaborazione, nonché per il prezioso supporto e per l'indispensabile sostegno metodologico e tecnico sempre forniti. Tali elementi sono stati assicurati al gruppo di lavoro, offrendo con indiscutibile disponibilità, parte del loro tempo e della loro expertise, e contribuendo alla fattiva realizzazione e alla buona riuscita dell'attività di ricerca.

- **Prof. Angelo Avogaro** (Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera di Padova, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia)
- **Dr.ssa Chiara Bellia** (Sezione di Biochimica Clinica e Medicina Molecolare Clinica, Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Palermo, Italia)
- **Dr. Federico Bertuzzi** (Unità di Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia)
- **Dr.ssa Graziella Bonetti** (Laboratorio centrale di chimica clinica, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia)
- **Dr. Antonio Ceriello** (Dipartimento di Malattie Cardiovascolari e Metaboliche, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milano, Italia; Istituto di ricerche Biomediche August Pi i Sunyer (IDIBAPS) e Centro per la ricerca biomedica del diabete e malattie metaboliche associate (CIBERDEM), Ospedale Clinico di Barcellona, Barcellona, Spagna)
- **Prof. Marcello Ciaccio** (Sezione di Biochimica Clinica e Medicina Molecolare Clinica, Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Palermo, Italia; Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria, Palermo, Italia)
- **Prof. Massimiliano Corsi Romanelli** (SMeL 1 - Struttura Complessa Laboratorio di Patologia Clinica, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, Milano, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia)
- **Prof.ssa Elena Dozio** (Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Laboratorio di Patologia Molecolare, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milano, Italia)
- **Dr. Luca Falqui** (Dipartimento di Medicina, Diabete ed Endocrinologia, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milano, Italia)
- **Dr.ssa Angella Girelli** (Unità per la cura del diabete, A.S.S.T. of Spedali Civili, Brescia, Italia)
- **Prof. Antonio Nicolucci** (Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology (CORE RESEARCH SRL), Pescara, Italia)
- **Prof. Gianluca Perseghin** (Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano, Italia; Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Unità di Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, Monza, Italia)
- **Prof. Mario Plebani** (Dipartimento Strutturale Aziendale di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera di Padova, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia)
- **Prof. Umberto Valentini** (Unità per la cura del diabete, A.S.S.T. degli Spedali Civili, Brescia, Italia)
- **Dr.ssa Martina Zaninotto** (Dipartimento Strutturale Aziendale di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera di Padova, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia)

Luglio 2018

Sommario

1. Introduzione 32

2. Obiettivo 32

3. Disegno dello studio 33

4. Materiali e metodi 34

5. Risultati dall'analisi di HTA 36

5.1. Prioritizzazione delle dimensioni 36

5.2. Valutazione delle dimensioni 36

5.2.1. Rilevanza generale e tecnica 37

5.2.2. Sicurezza 44

5.2.3. Efficacia 46

5.2.4. Impatto economico-finanziario 47

5.2.5. Equità di accesso 53

5.2.6. Impatto sociale ed etico 54

5.2.7. Impatto legale 56

5.2.8. Impatto organizzativo 57

5.3. Appraisal della tecnologia 60

6. Conclusioni 62

Bibliografia 91

1. Introduzione

Il diabete è una delle più grandi emergenze sanitarie del ventunesimo secolo, tanto che l'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) stima come, a livello mondiale, l'alto livello di glucosio nel sangue rappresenti il terzo fattore di rischio, per mortalità prematura (WHO, 2009).

Uno degli obiettivi principali della terapia del diabete è, infatti, il raggiungimento e il mantenimento dell'euglicemia, intesa come valori glicemici più prossimi a quelli fisiologici, in relazione alle esigenze quotidiane dell'organismo, condizione fondamentale per ottenere un compenso metabolico ottimale e ridurre il rischio di insorgenza e progressione delle complicanze diabetiche.
Tradizionalmente, il controllo della glicemia viene effettuato mediante prelievi eseguiti a digiuno e a distanza dai pasti (FPG, glicemia post-prandiale e OGTT), e -più recentemente - con la misurazione della concentrazione plasmatica di molecole glicate. Fra tali molecole quella di gran lunga più utilizzata è l'emoglobina glicata (HbA1c). Sebbene questi marcatori forniscano informazioni utili, si sono dimostrati inadeguati in determinate condizioni cliniche. In particolare in alcune specifiche popolazioni l'attendibilità dell'HbA1c quale marker del controllo glicemico può essere ridotta dalle situazioni che modificano la vita media delle emazie, solitamente pari a 120 giorni *(Gram-Hansen et al., 1990; Coban et al., 2004; Kim et al., 2010; Church et al., 2014)*. La riduzione della vita dei globuli rossi causata da anemia, la carenza di ferro, le emoglobinopatie in generale, l'accelerata eritropoiesi da somministrazione di eritropoietina e l'acidosi metabolica, sono tutte condizioni che possono provocare sovra o sottostima dei valori di HbA1c, largamente influenzati dalla sopravvivenza degli eritrociti, nonché lo sviluppo di insufficienza renale cronica *(Ansari et al., 2003)*.

A fronte di ciò, è cresciuto l'interesse della comunità clinica e scientifica, nei confronti di un ulteriore marker, quale l'albumina glicata (di seguito GA, Glycated Albumin), da utilizzarsi all'interno del contesto di screening e di monitoraggio del diabete, divenendo quindi un potenziale strumento a breve termine (2-4 settimane) del controllo glicemico, in grado di aggiungere ulteriori informazioni rispetto all'emoglobina glicata *(Williams et al., 2014)*. Nello specifico, infatti, l'albumina glicata, avente emivita pari a 2-3 settimane, può fornire indicazioni utili in tutte le condizioni richiedenti un controllo ravvicinato delle glicemie, come nel diabete gestazionale, nelle coronaropatie e nell'emodialisi, condizioni in cui, però, non può sostituire completamente l'automonitoraggio circadiano della glicemia. Il sempre crescente interesse nei confronti di questa patologia cronica è essenzialmente dovuto al fatto che con l'invecchiamento della popolazione, in una logica di aumentata incidenza e prevalenza della medesima, nonché visti i costi correlati al percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti, è indispensabile implementare tutti i meccanismi che possano essere in grado di ottimizzare la presa in carico dello stesso, per renderla il più fruibile possibile, sia dal punto di vista del paziente, sia soprattutto dal punto di vista clinico. In un contesto, poi, di limitate risorse a disposizione, diviene, quindi, importante ricercare e trovare un punto di equilibrio tra il perseguimento dell'appropriatezza in ogni fase della patologia, e la verifica del percorso di presa in carico, così da migliorare la qualità e l'efficacia del trattamento dei pazienti diabetici, ma valutando non solo questi aspetti, bensì tutte le dimensioni che possano influenzare la scelta dei *policy maker.*

2. Obiettivo

Il presente studio intende focalizzarsi sull'introduzione, all'interno del contesto italiano, del test dell'albumina glicata, per il **monitoraggio della glicemia in pazienti affetti da diabete di tipo 2, non in terapia insulinica.**
A fronte di ciò, nella logica di poter al meglio governare il processo di scelta tecnologica, attraverso un approccio multidimensionale e multidisciplinare, anche a fronte delle richieste del Patto di Stabilità 2016 (DRP/I/

XVII/246/15), si rende necessario valutare tutte le implicazioni a livello economico, sociale, clinico, etico e organizzativo *(Drummond et al., 2008)*, dettate dall'introduzione e conseguente adozione, in pratica clinica, di una tecnologia innovativa per il monitoraggio della glicemia, quale GA in add-on rispetto alla più tradizionale emoglobina glicata. Sulla base di questa debita premessa, **l'obiettivo generale del progetto di ricerca è stato la valutazione delle principali dimensioni dell'HTA – Health Technology Assessment – utilizzando un modello semplificato e adeguato rispetto alle richieste poste dal Servizio Sanitario Nazionale per i dispositivi medici, nonché prendendo in considerazione le principali evidenze europee al riguardo**, partendo pertanto dal Core Model *(Core Model di EUnetHTA, 2015),* dalla Multi Criteria Decision Analysis *(Thokala, 2012 e 2016)* e dal modello di Regione Lombardia VTS-HTA *(Radaelli et al., 2014)*, considerando gli strumenti a oggi esistenti per il monitoraggio della glicemia nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 non in terapia insulinica.
Si intendono, dunque, valutare: *i)* rilevanza generale; *ii)* sicurezza; iii) efficacia; *iv)* impatto economico-finanziario, attraverso analisi di processo, valutazione economico-sanitaria completa e una valutazione di impatto sul budget (della struttura ospedaliera che eroga la prestazione); *v)* impatto sociale ed etico; *vi)* impatto di equità; *vii)* impatto legale e *viii)* impatto organizzativo (valutato sia dal punto di vista qualitativo sia dal punto di vista quantitativo), considerando le specifiche caratteristiche delle alternative tecnologiche proposte per la suddetta valutazione, comparando una situazione "AS IS", con le alternative a oggi utilizzate per il monitoraggio della glicemia, a una situazione "TO BE", che prevede l'introduzione della tecnologia innovativa GA in aggiunta agli strumenti tradizionalmente utilizzati.

3. Disegno dello studio

Ai fini del raggiungimento dell'obiettivo dell'indagine, la metodologia utilizzata risulta essere l'*Health Technology Assessmet* (HTA). Per fornire un quadro attendibile, veritiero e utile nel processo di presa di decisione, sono state prese in considerazione le dimensioni del *Core Model* di EUnetHTA, così da comprendere l'impatto dell'introduzione del test dell'albumina glicata nel monitoraggio della glicemia.

Nello specifico, il disegno dello studio è costituito dalle attività di seguito elencate.

1. Definizione dei PICO di indagine, per l'identificazione di *i)* P: popolazione e/o malattia; *ii)* I: intervento; *iii)* C: comparator di confronto; *iv)* O: outcome.
2. Valutazione dell'efficienza economica dei percorsi in una logica di mappatura dei processi, considerazione delle risorse necessarie per garantire l'adeguato controllo glicemico, sia nella situazione "AS IS" sia nella situazione "TO BE".
3. Effettuazione di una budget impact analysis (BIA), che preveda la comparazione tra uno scenario basale ("AS IS") costituito dalle strategie a oggi garantite per il controllo glicemico, uno scenario innovativo ("TO BE") che prenda invece in considerazione le alternative tecnologiche in ragione dell'efficacia e dell'economicità dei percorsi stessi.
4. Valutazione completa di *health technology assessment*, che possa prendere in considerazione le ulteriori dimensioni di valutazione tecnologica, sia sotto un profilo di natura qualitativa, sia sotto un punto di vista quantitativo, focalizzando l'attenzione nello specifico in riferimento alla dimensione organizzativa, etica, sociale e di equità.
5. Implementazione di una analisi decisionali a criteri multipli *(Multi-Criteria Decision Analysis)*.
6. Stesura di un *report* di attività, con le sintesi delle principali evidenze riscontrate nella valutazione delle alternative tecnologiche e con riferimento allo sviluppo di tutte le dimensioni indicate ai punti precedenti.

4. Materiali e metodi

L'HTA si prefigge l'obiettivo ultimo di valutare l'impatto delle tecnologie sulla salute dei pazienti e, quindi, la loro efficacia, in relazione al potenziale miglioramento dei processi di presa in carico degli stessi. Non solo, dato l'incremento costante della spesa sanitaria, causato sia dall'invecchiamento della popolazione, sia dal progresso incalzante di tecnologie sempre più costose, un obiettivo non meno importante dell'HTA è diventato quello di supportare la presa di decisione dei decisori di spesa, contenendo o razionalizzando i costi della tecnologia, andando ad acquisire e utilizzare esclusivamente quella a maggiore valore aggiunto e disincentivando l'utilizzo di innovazioni che non sono *"value for money"* (Aucella, 2007).

Tre sono gli *step* fondamentali per addivenire a una valutazione completa di HTA, con un approccio quantitativo di analisi decisionale a criteri multipli (MCDA):

1. prioritizzazione delle dimensioni, al fine di valutare il peso di ciascuna di esse all'interno della patologia oggetto di analisi, unitamente all'attribuzione finale di un punteggio, con la finalità di sintetizzare quantitativamente i vantaggi e gli svantaggi delle alternative a confronto. A fronte di ciò, verrà chiesto ai professionisti coinvolti nell'analisi di ordinare le dimensioni esaminate dalla più importante e prioritaria (punteggio uguale a 1) alla meno rilevante e prioritaria (punteggio uguale a 8);
2. fase di assessment, che consiste in una dettagliata analisi delle dimensioni oggetto di indagine, mediante l'applicazione del *Core Model di EUnetHTA*;
3. determinazione di un risultato finale sintetico, in accordo con il *Core Model* e con la *Multi-Criteria Decision Analysis* (Thokala, 2012 e 2016), andando a valutare ciascun sotto-criterio e attribuendo in accordo con una scala Likert a 5 livelli variabile da un minimo di 0 (qualora l'informazione non sia disponibile) a un massimo di 4 (in caso di ottime performance), e infine moltiplicando questi valori con la prioritizzazione inizialmente effettuata.

In riferimento alla fase di *assessment*, la tabella che segue mostra nel dettaglio le metriche quantitative utilizzate per la disamina di ogni singola sotto-dimensione indagata.

Tabella 1 - Le dimensioni oggetto di analisi

DIMENSIONE	SOTTO-DIMENSIONE	METRICA QUANTITATIVA UTILIZZATA PER LA VALUTAZIONE
Rilevanza Generale	Descrizione della patologia	Descrizione della patologia e del percorso clinico correlato alla diagnosi e al trattamento
	Dimensione della popolazione trattabile	Prevalenza della patologia all'interno del contesto italiano, focalizzando l'attenzione sui pazienti che soffrono di diabete di tipo 2, naïve all'insulina e in ipoglicemizzanti orali
	Descrizione delle tecnologie	Descrizione del set di strumenti disponibili per il monitoraggio della glicemia e potenziali aree di vantaggio e di beneficio
	Obiettivi in coerenza con la strategia nazionale e regionale	Identificazione della strategia regionale e nazionale, correlato al management delle patologie croniche, quali il diabete
	Qualità della documentazione scientifica	Analisi delle evidenze scientifiche rispondenti al PICO di indagine, in modo tale da valutare la qualità, la completezza e la generalizzabilità dei risultati
Sicurezza	Eventi avversi di lieve, moderata e severa entità	Percentuale di incidenza degli eventi avversi. Questo dato è stato reperito dalla letteratura scientifica disponibile
	Analisi qualitativa di percezione del profilo di safety	I professionisti sono chiamati a compilare un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala Likert a 7 livelli) ai seguenti item: i) sviluppo di eventi avversi; ii) invasività della procedura; iii) tollerabilità della stessa

DIMENSIONE	SOTTO-DIMENSIONE	METRICA QUANTITATIVA UTILIZZATA PER LA VALUTAZIONE
Efficacia	Definizione dei parametri di efficacia	Reperimento del dato di efficacy, dalla letteratura disponibile, focalizzando l'attenzione sul raggiungimento di un successo terapeutico a 3 mesi dalla terapia
	Analisi qualitativa di percezione del profilo di efficacia	I professionisti coinvolti sono chiamati a compilare un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala Likert a 7 livelli) ai seguenti item: i) capacità della tecnologia di fornire un risultato attendibile nel breve termine; ii) il valore di glicemia fornito dal paziente è influenzato dalle condizioni del paziente; iii) impatto della tecnologia sulla valutazione di un nuovo regime terapeutico
Impatto economico finanziario	Activity Based Costing Analysis (ABC)	Analisi di processo ai fini della determinazione delle risorse necessarie per garantire l'adeguato controllo glicemico, sia nella situazione "AS IS" sia nella situazione "TO BE" (che prevende l'aggiunta del test di GA agli strumenti tradizionali), assumendo un orizzonte temporale di 12 mesi e considerando il punto di vista della struttura erogatrice di tali prestazioni. I dati saranno reperiti dalla pratica clinica delle strutture coinvolte
	Analisi di costo-efficacia	CEA, calcolata come rapporto tra il costo del percorso sopra calcolato, e la percentuale di efficacia reperita dagli studi clinici
	Analisi di impatto sul budget	Popolazione target oggetto di indagine (distribuita per tecnologia) moltiplicata al costo del percorso, comparando un cosiddetto scenario basale e un cosiddetto scenario innovativo
Equità	Dato di equità	I professionisti coinvolti nell'analisi sono chiamati a compilare un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala Likert a 7 livelli) ai seguenti item, considerando, però, il punto di vista del paziente: facilità di accesso ai trattamenti, tempestività in termini di liste di attesa, accessibilità ai trattamenti da parte delle categorie protette, impatto della procedura sulla vita del care giver
Impatto sociale ed etico	Aspetti sociali ed etici di percezione	I professionisti coinvolti nell'analisi sono chiamati a compilare un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala Likert a 7 livelli) assumendo il punto di vista del paziente, al fine di indagare quanto il paziente possa beneficiare di una tecnologia rispetto ad un'altra in termini di qualità di vita e di soddisfazione
Impatto legale	Aspetti legali	I professionisti coinvolti nell'analisi sono chiamati a compilare un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala Likert a 7 livelli), atto a indagare i requisiti legali e di sicurezza delle tecnologie indagate
Impatto organizzativo	Impatto organizzativo dal punto di vista qualitativo	I professionisti coinvolti nell'analisi sono chiamati a compilare un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala Likert a 7 livelli), al fine di indagare quanto i seguenti aspetti possano impattare sotto un profilo esclusivamente organizzativo: i) personale aggiuntivo; ii) formazione del personale medico coinvolto nell'utilizzo delle tecnologie alternative; iii) formazione del personale assistenziale coinvolto nell'utilizzo delle tecnologie alternative; iv) eventuali comunicazioni o riunioni del personale per informare circa l'utilizzo delle alternative tecnologiche, all'interno della struttura; v) eventuale acquisto di nuovi macchinari a fronte dell'utilizzo delle alternative terapeutiche; vi) eventuale acquisto di strumenti di supporto/software a vantaggio degli operatori a fronte dell'utilizzo delle tecnologie
	Impatto organizzativo dal punto di vista quantitativo	Quantificazione, in termine monetaria, di tutti quegli aspetti che possono generare, se non adeguatamente stimati e gestiti, degli errori anche di un certo rilievo, in riferimento all'impatto economico complessivo di implementazione di una nuova tecnologia o alternativa, in riferimenti ai sopra citati aspetti.

Si specifica come le dimensioni di cui sopra sono state opportunatamente presidiate avvelendosi di: *i)* evidenze scientifiche derivanti dall'analisi della letteratura; *ii)* valutazioni di economia sanitaria; *iii)* questionari predisposti *ad hoc* ai fini dell'*assessment* compilati da 15 esperti del settore – 5 esperti di laboratorio, 1 epidemiologo, 5 specialisti in diabetologia, 2 direzioni strategiche, 2 pazienti – (eccezion fatta per la dimensione di rilevanza generale, che è stata valutata con l'ausilio di 8 esperti).

5. Risultati dall'analisi di HTA

5.1. Prioritizzazione delle dimensioni

Come brevemente illustrato, la valutazione di *Health Technology Assessment* ha avuto inizio con la fase di prioritizzazione delle diverse dimensioni di indagine. Il percorso di prioritizzazione è stato effettuato al fine di poter rilevare da parte dei *key opinion leader*, che possiedono elevata conoscenza dello specifico settore di riferimento, il grado relativo di importanza da attribuire a ciascuna delle dimensioni valutative indagate.
Questa fase ha coinvolto 15 esperti del settore, i quali hanno ordinato le dimensioni quantitative oggetto di indagine, dalla più importante e prioritaria (peso pari a 1), alla meno importante e prioritaria (peso pari a 8).

Tabella 2 - Prioritizzazione finale

DIMENSIONE	PRIORITIZZAZIONE
Efficacia	1
Sicurezza	2
Rilevanza Generale	3
Impatto economico finanziario	4
Equità di accesso	5
Impatto organizzativo	6
Impatto etico e sociale	7
Impatto legale	8

Dalla tabella emerge come la dimensione più rilevante risulti essere l'efficacia dell'intero percorso, seguita dal profilo di sicurezza e dalla rilevanza generale della patologia. L'impatto economico finanziario il quarto posto. Aspetti ai quali viene fornito un peso inferiore sono l'impatto etico e sociale, e l'impatto legale.

5.2. Valutazione delle dimensioni

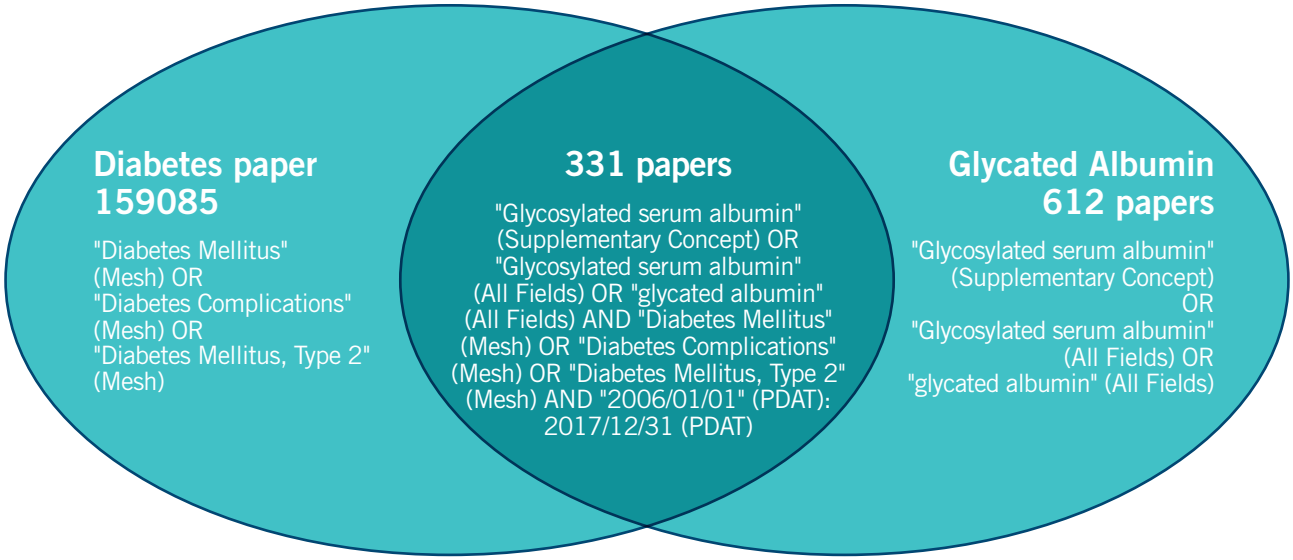
Per il reperimento e la sintesi delle informazioni atte a documentare le singole sezioni del rapporto tecnico (dimensioni valutative), è stata effettuata una revisione della letteratura scientifica a oggi disponibile circa l'utilizzo della tecnologia innovativa GA.
La ricerca della letteratura di riferimento è stata condotta considerando il PICO di indagine.

P **patients:** Pazienti affetti da diabete di tipo 2, non in terapia insulinica
I **intervention:** Test dell'albumina glicata in aggiunta ai tradizionali strumenti utilizzati dal clinico per il monitoraggio della terapia (FPG + Necessità di glicemia postprandiale + profilo glicemico, sia quest'ultimo giornaliero oppure settimanale + HbA1c + GA)
C **comparator:** tradizionali strumenti utilizzati dal clinico per il monitoraggio della terapia (FPG + Necessità di glicemia postprandiale + profilo glicemico, sia quest'ultimo giornaliero oppure settimanale + HbA1c)
O **outcome** (primari e secondari)

- Stabilizzazione del valore glicemia (outcome primario)
- Risposta clinica del paziente alla terapia in corso (outcome primario)
- Numero di eventuali cambi di terapia (outcome secondario)
- Eventuale occorrenza di eventi avversi, causati dalla mancata stabilizzazione della glicemia (outcome secondario)
- Riduzione della frequenza dei controlli (outcome secondario)

Con la definizione del PICO, è stata effettuata un'analisi delle evidenze nazionali e internazionali attraverso una ricerca bibliografica, utilizzando le principali banche dati (Medline/Pubmed, Embase e Cochrane Database), adottando le seguenti parole chiave.

Figura 1 - Analisi della letteratura



5.2.1. Rilevanza generale e tecnica

5.2.1.1. Descrizione della patologia

Il diabete mellito di tipo 2 o diabete dell'adulto, è una malattia metabolica, caratterizzata da glicemia alta in un contesto di insulino-resistenza e insulino-deficienza relativa. Questo tipo di diabete è detto non insulino-dipendente perché l'iniezione di insulina esterna, a differenza del diabete di tipo 1, non è di vitale importanza. La causa di tale malattia è dovuta alla secrezione di insulina (un ormone prodotto dal pancreas) da parte dell'organismo oppure dall'azione di questa sull'organismo stesso. È caratterizzato da un duplice difetto: non viene prodotta una quantità sufficiente di insulina per soddisfare le necessità dell'organismo (deficit di secrezione di insulina), oppure l'insulina prodotta non agisce in maniera soddisfacente (insulino-resistenza). Il risultato, in entrambi i casi, è il conseguente incremento dei livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia).
La conseguenza è una situazione di iperglicemia, che provoca delle complicazioni del diabete come la chetoacidosi diabetica e la sindrome iperglicemica iper-osmolare non chetonica. A lungo andare si possono avere complicanze macro-vascolari, come coronaropatie, patologie cerebro vascolari, vasculopatie periferiche, anche complicanze micro vascolari croniche come patologie renali e oculari e anche neuropatie. Partendo dal quadro sopra descritto, sono facilmente intuibili le implicazioni economiche e sociali della patologia, non solo in un'ottica di cura e trattamento della malattia in uno stato avanzato, ma anche nell'ottica della rilevanza di una diagnosi precoce della stessa, con tempistiche utili per iniziare quanto prima possibile un trattamento.

5.2.1.2. Dimensione della popolazione trattata

Come illustrato nella precedente sezione, il diabete mellito di tipo 2 o diabete dell'adulto, è una malattia metabolica, che colpisce, in Italia, colpisce il 7,9% della popolazione, stimando circa 3.500.000 persone affette da patologia (IDF, 2015).
Gli ultimi dati disponibili pubblicati dagli Annali AMD, relativamente però all'anno 2012, che descrivono l'assistenza erogata in Italia dai centri specialistici a oltre mezzo milione di persone con diabete, dichiarano come circa il 30% dei pazienti affetti da diabete di tipo 2 risulti trattato con soli ipoglicemizzanti orali (dato in linea anche con quanto dichiarato dalle strutture coinvolte, secondo le quali 1 paziente diabetico su 3 viene trattato con terapia orale, senza l'ausilio di insulina).
Si sottolinea come la popolazione presa in considerazione all'interno di questa valutazione, sia nello specifico non tutta la cittadinanza affetta da diabete, bensì i soli soggetti con diagnosi di diabete di tipo 2, ma non ancora in terapia insulinica.
Sulla base dei dati di prevalenza sopra illustrata e considerando la popolazione residente al primo gennaio 2018, è possibile ipotizzare come in Italia ci siano 1.435.970 pazienti diabetici di tipo 2, non in terapia insulinica (come popolazione target della presente valutazione).

5.2.1.3. Descrizione delle tecnologie

Il presente *report* si prefigge, come accennato nella fase introduttiva, di studiare le implicazioni derivanti dall'introduzione in pratica clinica del test dell'albumina glicata, quale *marker* innovativo di monitoraggio della glicemia all'interno della popolazione affetta da diabete di tipo 2 non in terapia insulinica.

Il monitoraggio della glicemia da parte dei pazienti e degli operatori sanitari è considerato parte integrante della gestione del diabete. I risultati del monitoraggio vengono utilizzati per valutare l'efficacia della terapia e per poter apportare eventuali adattamenti alla dieta, all'attività fisica e alla terapia farmacologia in modo tale da ottenere il miglior controllo glicemico possibile.

Tabella 3 - Popolazione target

Popolazione residente in Italia	60.589.445
Popolazione affetta da diabete di tipo 2	4.786.566
Popolazione affetta da diabete di tipo 2, non in terapia insulinica (popolazione target)	1.435.970

Si tratta, infatti, di un delicato setting, all'interno del quale il clinico ha necessità di:
- instaurare la corretta terapia per il paziente, per assicurare la stabilizzazione della glicemia e/o cambiare la terapia nel minor tempo possibile;
- verificare la corretta risposta clinica del paziente alla terapia in corso (mantenimento della stabilizzazione);
- proporre eventuali cambi di terapia e verificarne la risposta del paziente.

Gli strumenti tradizionalmente utilizzati dal clinico, e che andranno, a definire la situazione "AS IS", sono quelli di seguito elencati.
- FPG *(Fasting Plasma Glucose)*: misurazione della glicemia a digiuno;
- necessità di glicemia postprandiale: misurazione della glicemia 2 ore dopo il pasto;
- profilo glicemico (giornaliero, settimanale)
- HbA1c: è una forma di emoglobina usata principalmente per identificare la concentrazione plasmatica media del glucosio per un lungo periodo di tempo. Si tratta, nello specifico, di un test che mostra la media dell'ammontare dello zucchero (glucosio) che c'è stato nel sangue di una persona negli ultimi tre mesi: misura lo zucchero presente nel flusso sanguigno può legarsi all'emoglobina dei globuli rossi tramite un processo chiamato glicosilazione. Una volta che lo zucchero si lega all'emoglobina, vi rimane per l'intera durata della vita del globulo rosso, che è di circa 120 giorni.

La situazione "TO BE" invece consiste nell'aggiungere al set di monitoraggio sopra esposto anche il test dell'albumina glicata. A differenza di HbA1c, che come illustrato è un indicatore glicemico a 120 giorni, GA è un indicatore glicemico a medio termine, poiché riflette la vita media dell'albumina glicata che è pari a circa 20 giorni. Nello specifico, infatti, l'albumina glicata, avente emivita pari a 2-3 settimane, può fornire indicazioni utili in tutte le condizioni richiedenti un controllo ravvicinato delle glicemie, anche in quei pazienti che sono affetti da varianti dell'emoglobina. Giacché quindi le informazioni fornite dai due test sono fondamentalmente differenti, si intende, in questo studio utilizzare l'GA in *add on* rispetto al percorso standard e non in sostituzione.

5.2.1.4. Obiettivi in coerenza con la strategia regionale

La gestione del paziente affetto da diabete di tipo 2, non in terapia insulinica, diviene rilevante, soprattutto alla luce del fatto che il paziente cronico e il suo percorso di presa in carico e gestione da parte dei Servizi Sanitari Regionali è senza ombra di dubbio una priorità per il sistema, e al tempo stesso un argomento di grande attualità e dibattito, ma anche un fattore dal quale dipenderanno differenti aspetti di spesa del sistema.

Il Piano Nazionale della Cronicità, che ha inteso inserire il diabete all'interno delle patologie croniche che necessitano di una mappatura e di un monitoraggio di particolare rilievo, con la volontà di stratificare la popolazione, di promuovere, prevenire e diagnosticare, in modo precoce, vuole assolvere alla finalità ultima di dare nuova linfa alle attività rivolte a questa importante categoria di pazienti.

5.2.1.5. La valutazione della letteratura

Come brevemente illustrato in precedenza, è stata condotta un'analisi della letteratura in modo tale da reperire le evidenze scientifiche che fossero in grado di rispondere al PICO di indagine precedentemente descritto. Dei 612 paper sono stati selezionati i 50 paper più rappresentativi per il setting di pazienti correlati al «Glycaemic control» all'interno del contesto di riferimento, costituito da pazienti affetti da diabete di tipo 2 che assumono ipoglicemizzanti orali e che sono naïve al trattamento con insulina.

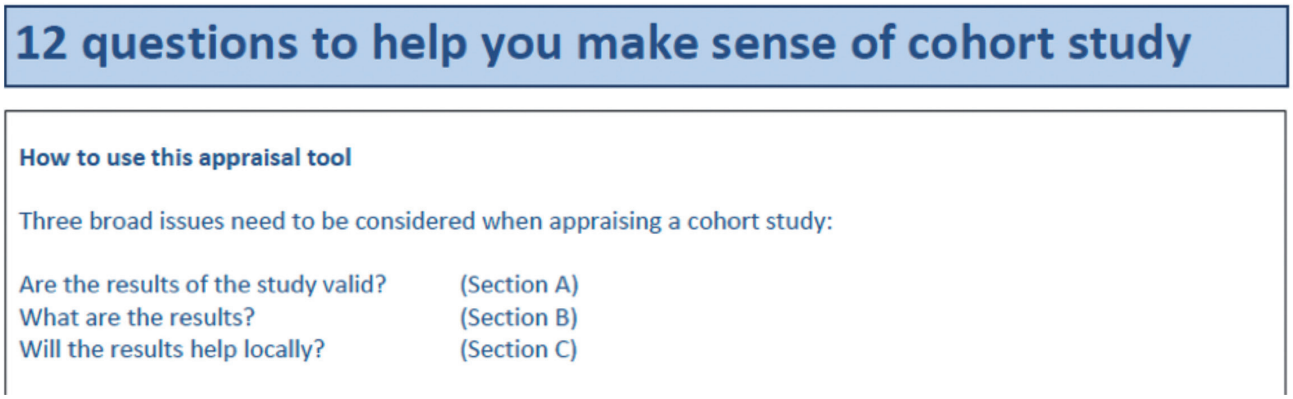
Dei 50 paper, sono stati dunque selezionati 5 lavori scientifici sulla base dei seguenti criteri di valutazione:
- numero di pazienti e numero di campioni nello studio (> 20);
- journal impact-factor (>1);
- disegno dello studio e chiarezza nel messaggio di claim finale.

A fronte di questa premessa, i 5 lavori selezionati a cui si aggiunge una review sono:
1. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of hemoglobin a1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011;57:205-14;
2. Won HK, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Reduction in glycated albumin can predict change in hba1c: Comparison of oral hypoglycaemic agent and insulin treatments. Diabet Med 2012;29:74-9;
3. Shima K, Komatsu M, Noma Y, Miya K. Glycated albumin (ga) is more advantageous than hemoglobin a1c for evaluating the efficacy of sitagliptin in achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes. Internal medicine (Tokyo, Japan) 2014;53:829-35;
4. Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Prediction of near-future glycated hemoglobin levels using glycated albumin levels before and after treatment for diabetes. J Diabetes Investig 2011;2:304-9.
5. Lu JM, Ji LN, Li YF, Li QM, Lin SS, Lv XF, *et al.* Glycated albumin is superior to glycated hemoglobin for glycemic control assessment at an early stage of diabetes treatment: A multicenter, prospective study. J Diabetes Complications 2016;30:1609-13;
6. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. Endocr J. 2010;57(9):751-62

Tali evidenze scientifiche sono state valutate sia sotto un profilo qualitativo sia sotto un profilo quantitativo, mediante coinvolgimento di 8 esperti: in prima istanza è stato, infatti, compilato il CASP (Figura 2) in modo tale da validare da un punto di vista qualitativo la documentazione reperita. La CASP Qualitative Checklist, la quale è organizzata secondo tre macro-aree di adeguatezza.

1. Lo studio è valido? Il primo passo è decidere se lo studio è stato imparziale valutando la sua qualità metodologica. Vengono valutati diversi criteri (trattamento, diagnosi, prognosi e valutazione economica etc…).
2. Quali sono i risultati? Se viene valutato che lo studio è valido, allora è possibile continuare a compilare la *checklist*, analizzando i risultati e considerando se i risultati dello studio sono clinicamente importanti.
3. I risultati sono utili? Bisogna considerare se gli articoli valutati sono in linea con la domanda di ricerca. È probabile, ad esempio, che il paziente o la popolazione oggetto di analisi possano avere caratteristiche diverse da quelle degli studi presi in considerazione.

Figura 2 - Il CASP - Critical Appraisal Skills Programme



In un secondo momento, si è condotta una valutazione quantitativa della letteratura scientifica selezionata, con l'obiettivo di fornire una risposta al seguente quesito: quale delle tecnologie oggetto di valutazione è da preferire dal punto di vista delle evidenze scientifiche e dell'efficacia clinica in esse presente (*theoretical efficacy*) e disponibile?

Gli esperti hanno compilato un questionario di sintesi (Figura 3) ai fini della valutazione della qualità dell'evidenza, generalizzabilità e completezza dei risultati, per poter avere un dato quantitativo al riguardo.
Per ciascuno studio selezionato, si è espresso un giudizio così strutturato:
4 (ottimo), 3 (buono), 2 (sufficiente) e 1 (insufficiente) per gli item di seguito esplicitati.

1. Qualità complessiva della pubblicazione (giudizio espresso sulla base degli strumenti descritti in precedenza e utilizzati, nonché tenendo conto del livello gerarchico delle evidenze della pubblicazione).
2. Generalizzabilità dei risultati. I risultati della pubblicazione sono applicabili all'ambito di riferimento (esprimere il giudizio facendo riferimento al proprio ambito di applicazione)?
3. Completezza dei risultati. I risultati della pubblicazione si riferiscono a tutti gli ambiti di indagine dalla valutazione di HTA?

Figura 3 - Il questionario di sintesi della letteratura

Studio 1	Strumenti tradizionali				Strumenti tradizionali + test dell'albumina glicata			
Qualità della documentazione scientifica	1	2	3	4	1	2	3	4
Generalizzabilità dei risultati	1	2	3	4	1	2	3	4
Completezza dei risultati	1	2	3	4	1	2	3	4
Giudizio Medio								

Da un punto di vista qualitativo, quindi tramite compilazione del CASP, emerge quanto di seguito proposto.

Studio 1: Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem. 2011 Feb;57(2):205-14

Study Desing: Review

Tale review analizza l'evoluzione nella misurazione dell'HbA1c. I risultati forniti dallo studio sono precisi e rilevanti, dimostrato dal fatto che viene riportato un intervallo di confidenza pari al 95%. Viene indicato come i valori emoglobina glicata risentano di variazioni biologiche e strumentali, quest'ultimo fattore dipendente dalla tecnologia usata ne determina la precisione, influenzando così il risultato finale del test. Tale scenario deve essere preso in considerazione qualora si voglia monitorare il profilo glicemico e/o l'efficienza di un trattamento terapeutico attraverso due misure di HBa1c ad opportuni intervalli di tempo. L'utilizzo di strumenti con coefficienti di variazione minori del 2% garantisce che variazioni di emoglobina glicata dello 0.5% siano ascrivibili a variazioni biologiche.

Studio 2: Won HK, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Reduction in glycated albumin can predict change in HbA1c: comparison of oral hypoglycaemic agent and insulin treatments. Diabet Med. 2012 Jan;29(1):74-9

Study Desing: Cohort observational study

Il campione di riferimento dello studio osservazionale è completo, anche se nell'analisi dei risultati non sono state escluse alcune condizioni che potrebbero influenzare i livelli di emoglobina glicata. È importante come gli autori abbiano dimostrato che le variazione di GA a tre settimane coincidano con variazioni di HBa1c a tre mesi, senza alcuna differenza derivante dal sesso, età, BMI, creatinina o albumina. Per quello che concerne la solidità e la precisione dei risultati, invece, non viene riportato alcun intervallo di confidenza. I risultati sono, infatti, espressi come media ± deviazione standard.

La misurazione precoce di GA conferma l'andamento glicemico del paziente monitorato con emoglobina glicata a 3 mesi: questa indicazione potrebbe significativamente impattare sulla pratica clinica (dando delle indicazioni sull'efficacia del trattamento terapeutico), per quanto all'interno dello studio non vengano valutati outcome clinici.

Studio 3: Shima K, Komatsu M, Noma Y, Miya K. Glycated albumin (GA) is more advantageous than hemoglobin A1c for evaluating the efficacy of sitagliptin in achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes. Intern Med. 2014;53(8):829-35.

Study Design: Cohort observational study

A differenza del paper precedente, gli autori hanno identificato la presenza di eventuali fattori che impattano sulla bontà del test dell'emoglobina glicata, quali i) anemia e ii) emoglobinopatie.

Anche in questo caso, GA mostra delle variazioni più marcate rispetto all'emoglobina glicata nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, trattati con sitagliptin. I risultati, espressi come media ± deviazione standard, hanno però un elevato livello di significatività statistica, dimostrato dai livelli di p.

A fronte dei risultati ottenuti, giacché il decremento di GA è maggiore rispetto a quello di emoglobina glicata dopo 4 settimane di trattamento con sitagliptin, la GA potrebbe essere considerato un marcatore più sensibile, anche se la modifica del trattamento durante il follow-up rende difficile l'interpretazione dei risultati.

Studio 4: Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Prediction of near-future glycated hemoglobin levels using glycated albumin levels before and after treatment for diabetes. J Diabetes Investig. 2011 Aug 2; 2(4): 304–309

Study Design: Cohort observational study

I risultati dello studio forniscono indicazioni in riferimento alla validazione di un algoritmo che possa predire il valore di emoglobina glicata sulla base dei livelli basali di GA, dopo 14 giorni, all'interno di una popolazione costituita da paziente diabetici trattati con insulina e/o ipoglicemizzanti orali. Si specifica, però, che ai fini della nostra analisi, saranno presi in considerazione solo i risultati della coorte di pazienti diabetici che assume solo ipoglicemizzanti orali.

I risultati sono poco precisi (la deviazione standard infatti si avvicina al 10%), forse per un periodo di follow-up (35-49 giorni) troppo breve, quest'ultimo costituente un limite dello studio. A livello pratico, per quanto emerga che GA sia un buon marcatore del controllo glicemico, occorre considerare come il controllo glicemico dovrebbe essere valutato con misure oggettive di parametri biochimici e non su modelli matematici.

Studio 5: Lu JM, Ji LN, Li YF, Li QM, *et al.* Glycated albumin is superior to glycated hemoglobin for glycemic control assessment at an early stage of diabetes treatment: A multicenter, prospective study. J Diabetes Complications. 2016 Nov - Dec;30(8):1609-1613

Study Design: Cohort observational study

La misurazione dell'albumina glicata a circa 3 settimane risulta essere un indicatore precoce del compenso glicemico, poiché riflette i livelli di emoglobina glicata misurata dopo 3 mesi. Infatti, si riscontra come la diminuzione di GA è maggiore rispetto a quella di emoglobina glicata nelle prime fasi di trattamento.

I risultati dello studio forniscono delle indicazioni circa il buon utilizzo del marcatore GA, come monitoraggio della terapia nei primi stadi di patologia.

I risultati sono espressi come media ± deviazione standard e dimostrano come le differenze dal valore basale di HbA1c e di GA correlano tra loro a 14, 28 e a 91 giorni.

Studio 6: Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. Endocr J. 2010;57(9):751-62

Study Desing: Review

In realtà il paper risulta essere una review narrativa, che indica come l'albumina glicata possa essere considerata un ottimo marker del controllo glicemico, qualora sussistessero, nel paziente, alcune condizione cliniche per cui HBa1C, gold standard di rifermento per il controllo glicemico, non funziona correttamente.

Concludendo, si può affermare che GA può affiancare gli altri biomarcatori ed essere utile in tutte le condizioni cliniche in cui gli altri biomarcatori presentano dei limiti di applicabilità.

Una volta analizzate qualitativamente la letteratura di riferimento, andando a fornire una sintesi degli studi e dei risultati proposti in precedenza, si riscontra come in linea generale, le evidenze reperite sulle tecnologie indagate siano di qualità e complete, con dei risultati tanto robusti che potrebbero essere riscontrati o replicabili all'interno di altri setting.

Tabella 4 - La qualità dei paper selezionati

QUALITÀ	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Studio 1 (Little *et al.*, 2011)	3,75	NA
Studio 2 (Won *et al.*, 2012)	3,50	3,75
Studio 3 (Shima *et al.*, 2014)	3,75	3,63
Studio 4 (Koga *et al.*, 2011)	2,75	2,75
Studio 5 (Lu *et al.*, 2016)	3,50	3,50
Studio 6 (Koga & Kasayama *et al.*, 2010)	3,75	3,75
Media	**3,50**	**3,48**

Tabella 5 - La generalizzabilità dei paper selezionati

GENERALIZZABILITÀ	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Studio 1 (Little *et al.*, 2011)	3,75	NA
Studio 2 (Won *et al.*, 2012)	3,13	3,38
Studio 3 (Shima *et al.*, 2014)	3,13	3,00
Studio 4 (Koga *et al.*, 2011)	2,38	2,50
Studio 5 (Lu *et al.*, 2016)	3,25	3,38
Studio 6 (Koga & Kasayama *et al.*, 2010)	3,38	3,50
Media	**3,17**	**3,15**

Tabella 6 - La completezza dei paper selezionati

COMPLETEZZA	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Studio 1 (Little *et al.*, 2011)	3,75	NA
Studio 2 (Won *et al.*, 2012)	3,50	3,50
Studio 3 (Shima *et al.*, 2014)	3,50	3,38
Studio 4 (Koga *et al.*, 2011)	2,50	2,63
Studio 5 (Lu *et al.*, 2016)	3,25	3,50
Studio 6 (Koga & Kasayama *et al.*, 2010)	3,25	3,38
Media	**3,29**	**3,28**

Giacché il paper di Little e colleghi (2011) risulta essere una review in riferimento all'utilizzo del test dell' emoglobina glicata in pratica clinica, senza alcuna comparazione con l'innovazione tecnologica, la tabella che segue non prende in considerazione tale evidenza.

Tabella 7 - Valutazione di sintesi

	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Studio 2 (Won *et al.*, 2012)	3,38	3,54
Studio 3 (Shima *et al.*, 2014)	3,46	3,33
Studio 4 (Koga *et al.*, 2011)	2,54	2,63
Studio 5 (Lu *et al.*, 2016)	3,33	3,46
Studio 6 (Koga & Kasayama *et al.*, 2010)	3,46	3,54
Totale	**3,23**	**3,30**

5.2.2. Sicurezza

5.2.2.1. Occorrenza di eventi avversi reperiti dalla letteratura

Nel valutare l'importanza di un intervento sanitario occorre tenere conto sia degli effetti positivi sia di quelli negativi. Proprio a questo proposito, l'individuazione delle possibili complicanze o problematiche, risulta essere un aspetto rilevante non solo meramente per il profilo di efficacia, ma soprattutto considerando l'aspetto economico, giacché possono sussistere delle situazioni nelle quali il trattamento dell'evento avverso genera un maggiore assorbimento di risorse organizzative e sanitarie, con un aumentato impatto economico quale risultato ultimo.

In generale, il diabete se non adeguatamente trattato, può portare a complicanze come la retinopatia, la neuropatia e le malattie cardiovascolari (Inaba *et al.*, 2007).

Da un punto di vista *evidence-based*, l'aggiunta di GA al percorso tradizionale di test e all'effettuazione di HbA1c, risulta migliorare la predittività del rischio di sviluppo di complicanze, rispetto alla sola effettuazione di una valutazione del paziente con il percorso standard, fondato su un singolo marcatore, per quello che concerne sia il rischio di sviluppo di retinopatia diabetica, sia di nefropatia (Nathan *et al.*, 2014; Pan *et al.*, 2014). Da ciò si riscontra come GA, avente emivita pari a 2-3 settimane, possa fornire indicazioni utili in tutte le condizioni richiedenti un controllo ravvicinato delle glicemie come nel diabete gestazionale, nelle coronaropatie e nell'emodialisi, condizioni in cui però non può sostituire completamente l'automonitoraggio circadiano della glicemia. Rispetto a HbA1c, GA appare inoltre più strettamente correlata ai picchi glicemici ed è perciò considerata un miglior indice di rischio micro e macro vascolare (Nathan *et al.*, 2014; Ma *et al.*, 2015).

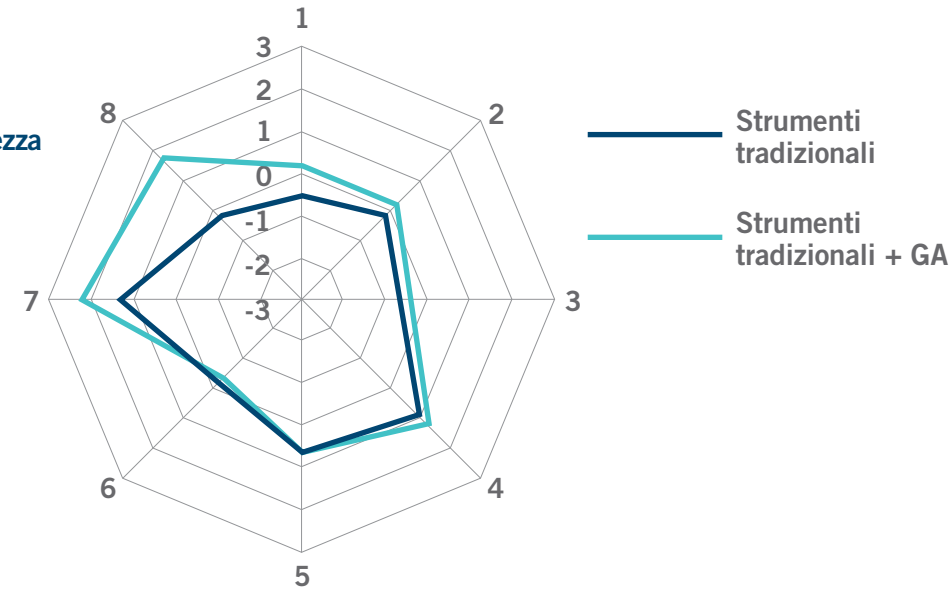
5.2.2.2. La percezione organizzativa della dimensione della sicurezza

Da un punto di vista esclusivamente qualitativo, la dimensione della sicurezza è stata indagata attraverso la compilazione di un questionario predisposto ad hoc, da parte dei professionisti coinvolti nell'analisi, i quali hanno fornito un punteggio variabile da un minimo di -3 a un massimo di + 3 ai seguenti item: *i)* eventi avversi severi; *ii)* eventi avversi di moderata entità; *iii)* invasività della procedura; *iv)* sicurezza generale della tecnologia; *v)* tollerabilità della tecnologia e della procedura per il paziente; *vi)* eventuali rischi per la sicurezza ambientale; *vii)* capacità della tecnologia di prevenire lo sviluppo e la progressione di complicanze a lungo termine; *viii)* sensibilità della tecnologia a variazioni recenti e a oscillazioni repentine della glicemia media.
Nello specifico, il questionario è dedicato alla comprensione dell'esistenza di possibili conseguenze sui pazienti correlate all'utilizzo della tecnologia, che potessero essere di vantaggio o di svantaggio nell'implementazione di una delle quattro procedure indagate.

Tabella 8 - Analisi qualitativa della dimensione di sicurezza

	ID	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Eventi avversi severi	1	-0,60	0,10
Eventi avversi di moderata entità	2	-0,30	0,10
Invasività della procedura	3	-0,50	-0,40
Sicurezza generale della tecnologia	4	0,90	1,20
Tollerabilità della tecnologia e della procedura	5	0,60	0,60
Eventuali rischi per la sicurezza ambientale	6	-0,20	-0,30
Capacità della tecnologia di prevenire lo sviluppo e la progressione di complicanze a lungo termine	7	1,30	2,20
Sensibilità della tecnologia a variazioni recenti e a oscillazioni repentine della glicemia media	8	-0,30	1,70
Media		**0,11**	**0,65**

Grafico 1 - Rappresentazione grafica della analisi qualitativa della dimensione di sicurezza



Per la corretta lettura del grafico sopra proposto, si specifica come maggiore sia l'area relativa alla tecnologia, migliore sarà l'impatto che ogni variabile analizzata avrà sulla dimensione indagata.
Dall'analisi emerge come, in termini generali di percezione da parte degli esperti di riferimento, la tecnologia innovativa sia la tecnologia preferibile in riferimento a tutti gli *item* considerati per la valutazione qualitativa. È, quindi, maggiormente vantaggiosa da un punto di vista di *safety*, poiché correlata all'occorrenza di minori eventi avversi (quali scompenso glicemico e incapacità glicemico). Delle percezioni negative emergono in corrispondenza all'item "eventuali rischi per la sicurezza ambientale", in quanto si va ad aggiungere un test rispetto al percorso tradizionale, andando ad aumentare quello che è l'impatto sulla gestione dei rifiuti di laboratorio, che, come noto, oltre a essere rifiuti speciali hanno un significativo impatto economico in riferimento al loro smaltimento, per tutte le strutture sanitarie.
In aggiunta a tutte queste considerazioni è sicuramente da notare il fatto che le percezioni dei professionisti coinvolti tendono a sottolineare come l'utilizzo del test GA abbia un forte razionale in quanto permette di prevenire e ridurre i rischi di sviluppo e progressione di complicanze a lungo termine, rafforzando, con una percezione derivante dall'esperienza real life, quanto già presente all'interno della letteratura di riferimento.

5.2.3. Efficacia

5.2.3.1. Le evidenze di letteratura

La tabella che segue mostra nel dettaglio i valori di efficacy reperiti dalla letteratura di riferimento (Shima *et al.*, 2014), per quello che concerne la percentuale di pazienti con accertato successo terapeutico sia a un mese sia a tre mesi dall'inizio della terapia.

Tabella 9 - Parametri di efficacy

	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
% di pazienti con accertato successo terapeutico dopo 3 mesi di terapia (T3) [differenza tra i valori del marker (T1-T0 oppure T3-T0) > 5%]	71,6 %	97,0 %
% di pazienti con accertato successo terapeutico dopo 3 mesi di terapia (T3) [differenza tra i valori del marker (T1-T0 oppure T3-T0) > 10%]	25,4%	70,1%

Il parametro di efficacy stabilito, a prescindere dalla differenza dei valori del marker tra T0 e T1, dimostra un vantaggio nell'utilizzo di strumenti tradizionali in aggiunta alla albumina glicata.

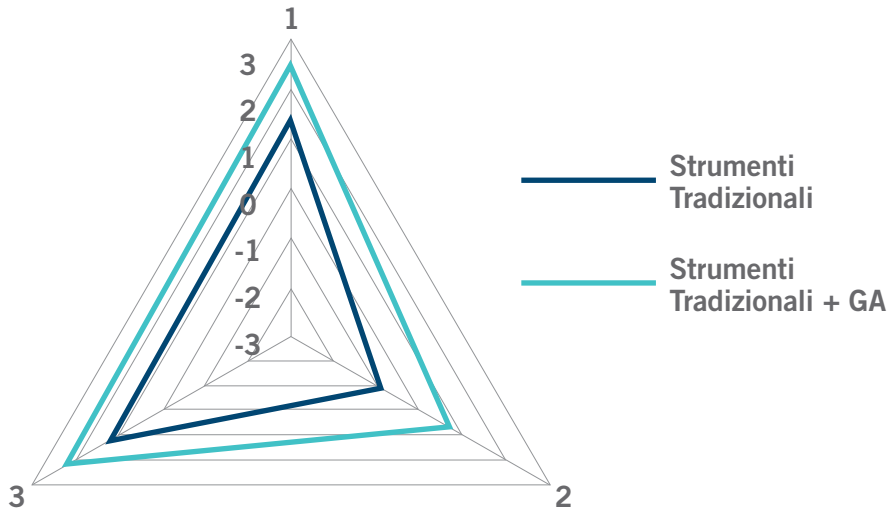
5.2.3.2. Le percezioni dei professionisti coinvolti

Anche la dimensione di efficacia, così come già effettuato per il profilo di sicurezza, è stata indagata investigando le percezioni qualitative dei professionisti coinvolti.
Nello specifico, i valutatori hanno fornito un punteggio variabile da un minimo di -3 a un massimo di + 3, ai seguenti fattori indicativi dell'efficacia dei due set di strumenti indagati, basandosi ovviamente su quanto avviene nella loro pratica clinica, nonché sulla base della loro esperienza: *i)* capacità della tecnologia di fornire un risultato attendibile nel breve termine; *ii)* il valore di glicemia fornito dal paziente è influenzato dalle condizioni generali del paziente medesimo; *iii)* impatto della tecnologia sulla valutazione di un nuovo regime terapeutico.
Si riscontra come per tutti gli item sotto-riportati, l'introduzione di GA viene percepito come un miglioramento generale nella gestione complessiva del paziente diabetico di tipo 2, non in terapia insulinica (0,53 vs 1,80).

Tabella 10 - Analisi qualitativa della dimensione di efficacia

EFFICACIA	ID	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Capacità della tecnologia di fornire un risultato attendibile nel breve termine	1	1,30	2,50
Il valore di glicemia fornito dal paziente è influenzato dalle condizione del paziente	2	-0,90	0,70
Impatto della tecnologia sulla valutazione di un nuovo regime terapeutico	3	1,20	2,20
Media		**0,53**	**1,80**

Grafico 2 - Rappresentazione grafica della analisi qualitativa della dimensione di efficacia



5.2.4. Impatto economico-finanziario

Come illustrato all'interno del capitolo 4, la disamina della dimensione economica sarà condotta attraverso l'implementazione di un'analisi di processo comparativa delle due tecnologie prese in considerazione, in aggiunta a una valutazione economico-sanitaria completa, oltre che a un'analisi di impatto sul budget. Tutti e tre gli strumenti implementati devono prendere in considerazione il punto di vista della struttura sanitaria erogatrice della prestazione.

5.2.4.1. Analisi di processo

La metodica che è stata utilizzata per la valutazione del reale costo di gestione del paziente diabetico, risulta essere l'*Activity Based Costing* (ABC), finalizzato al calcolo e alla misurazione dei costi e delle prestazioni di attività, risorse e oggetti di costo.
Le prime testimonianze relative all'applicazione dell'ABC risalgono al 1987 quando Johnson T.H. e Kaplan R.S. pubblicano un primo articolo utile a preparare il terreno per la diffusione della metodologia in oggetto. Occorre, inoltre, ricordare anche Raffish e Turney (1991) che definiscono l'ABC come un metodo che sostiene che il costo di un determinato oggetto è connesso a quello dell'attività che ha contribuito a realizzarlo. Da segnalare è anche il contributo di Drucker (1995 e 1999) secondo il quale l'ABC risulta essere uno strumento in grado di soddisfare i sempre più sofisticati fabbisogni informativi del management permettendo un migliore controllo sia dei costi sia dei risultati.
Alla base dell'applicazione dell'ABC vi è il concetto non solo di costo, ma anche di "attività", che comprende sia i processi produttivi, ossia quelli finalizzati all'erogazione del servizio, sia le azioni che supportano questi processi.
Scopo dell'ABC è l'individuazione del legame causale tra il valore delle risorse delle attività e il volume di attività domandate dall'oggetto di costo finale mediante l'utilizzo di appositi cost driver (parametri), che permettono di determinare il costo di ciascun oggetto (Vagnoni e Potena, 2003).
Ai fini della presente attività di ricerca, le informazioni saranno reperite dalla pratica clinica di alcune realtà coinvolte nell'indagine. Si specifica, inoltre, come il costo del percorso, sia nello scenario "AS IS" sia nello scenario "TO BE", sarà stratificato sulla base dell'eventuale cambio di terapia di cui hanno avuto esperienza i pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Proprio per questa ragione, i risultati che seguono prenderanno in considerazione due differenti categorie di pazienti:

1. paziente che **non ha** modificato trattamento nei 12 mesi
2. paziente che **ha** modificato trattamento nei 12 mesi

Per ciascun paziente sono stati reperiti i costi diretti sanitari, assumendo un orizzonte temporale di 12 mesi dalla data di presa in carico, correlati alla loro gestione in termini di:

- numero e tipologia di esami di laboratorio,
- numero e tipologia di eventuali procedure diagnostiche,
- numero di visite specialistiche diabetologiche,
- numero e tipologia di altre visite specialistiche,
- numero e tipologia di eventuali ospedalizzazioni,
- posologia e somministrazione di eventuali trattamenti farmacologici orali, specificando anche il numero di giorni di somministrazione.

La valorizzazione economica del percorso "AS IS" è illustrata nella tabella che segue.

Tabella 11 - Costo del percorso "AS IS" (12 mesi)

VOCE DI COSTO	VALORIZZAZIONE PAZIENTE CHE NON HA MODIFICATO TRATTAMENTO NEI 12 MESI		VALORIZZAZIONE PAZIENTE CHE HA MODIFICATO TRATTAMENTO NEI 12 MESI	
	VALORIZZAZIONE	IMPATTO %	VALORIZZAZIONE	IMPATTO %
Esami	€ 68,67	31,89%	€ 74,08	26,66%
Totale visite	€ 55,99	26,00%	€ 68,59	24,68%
Totale Procedure	€ 18,66	8,67%	€ 20,01	7,20%
Totale Automonitoraggio	€ 72,00	33,44%	€ 115,20	41,46%
Totale Gestione medica paziente	**€ 215,31**	**100,00%**	**€ 277,88**	**100,00%**

Dalla letteratura è emerso come tra il 28% e i 74% dei pazienti, abbiano esperienza di cambio di linea di trattamento, nel corso dei 12 mesi di indagine: il costo medio ponderato (sulla base, quindi, dei pazienti che hanno o che non hanno modificato terapia) risulta essere pari a € 233,08 nel primo caso e pari a € 261,99 nel secondo caso, considerando il percorso di gestione del paziente per diabete e non inserendo in questo le eventuali altre prestazioni per la gestione delle complicanze della patologia diabetica.

Per la valorizzazione del costo del percorso "TO BE" si considerano, rispetto all' "AS IS", le seguenti prestazioni aggiuntive: *i)* test GA pari a HbA1C per quanto concerne i pazienti che non hanno modificato linea di trattamento; e *ii)* 1 test aggiuntivo di GA per quanto concerne i pazienti che hanno modificato linea di trattamento. La tabella di seguito proposta mostra nel dettaglio il percorso del paziente sia nello scenario "AS IS" sia nello scenario "TO BE", in termini di numerosità di esami di laboratorio, visite specialistiche e procedure diagnostiche effettuate nei 12 mesi di indagine.

Tabella 12 - Dettaglio del percorso “AS IS” vs percorso “TO BE”

	PERCORSO AS IS		PERCORSO TO BE	
ESAMI				
	Paziente che non ha modificato trattamento	**Paziente che ha modificato trattamento**	**Paziente che non ha modificato trattamento**	**Paziente che ha modificato trattamento**
Prelievo	1,81	2,06	1,81	2,95
HbA1C	1,81	2,06	1,81	2,06
Albumina Glicata			1,84	3,00
Glicemia	1,81	1,98	1,81	1,98
Creatinina	1,75	1,88	1,75	1,88
eGFR	1,25	1,20	1,25	1,20
Clearance creatinina	2,22	2,30	2,22	2,30
Col tot	1,82	1,82	1,82	1,82
Col HDL	1,80	1,82	1,80	1,82
Col LDL	1,80	1,78	1,80	1,78
Trigliceridi	1,82	1,83	1,82	1,83
ALT	1,09	1,19	1,09	1,19
Esame Urine	1,42	1,60	1,42	1,60
Emocromo	1,64	1,43	1,64	1,43
Albuminuria	1,51	1,55	1,51	1,55
TSH	1,00	1,00	1,00	1,00
Sodio	1,00	1,00	1,00	1,00
Potassio	1,00	1,00	1,00	1,00
Acido Urico	1,00	1,00	1,00	1,00
GGT	1,00	1,40	1,00	1,40
Alipasi	1,00	1,00	1,00	1,00
ALP	1,00	1,00	1,00	1,00
CPK	1,00	1,00	1,00	1,00
Calcemia	1,00	1,00	1,00	1,00
Fosforemia	1,00	1,00	1,00	1,00
	PERCORSO AS IS		**PERCORSO TO BE**	
VISITE				
	Paziente che non ha modificato trattamento	**Paziente che ha modificato trattamento**	**Paziente che non ha modificato trattamento**	**Paziente che ha modificato trattamento**
N. visite diabetologiche	2,25	2,95	2,35	3,93
N. visite oculistiche	1,00	1,25	1,00	1,25
Visita cardiologica	1,00	1,00	1,00	1,00
Visita nefrologica	1,00	1,00	1,00	1,00
	PERCORSO AS IS		**PERCORSO TO BE**	
PROCEDURE				
	Paziente che non ha modificato trattamento	**Paziente che ha modificato trattamento**	**Paziente che non ha modificato trattamento**	**Paziente che ha modificato trattamento**
EGC	1,05	1,13	1,05	1,13
Fundus Oculi	1,10	1,18	1,10	1,18

Ipotizzando il costo del test di albumina glicata pari a € 7,41 (valore modale delle tariffe di rimborso per HbA1C all'interno del contesto nazionale – valore variabile da un minimo di € 7,41 a un massimo di € 13,60), la valorizzazione economica del percorso del paziente diabetico con introduzione di GA è illustrato nella tabella che segue.

Tabella 13 - Costo del percorso "TO BE" (12 mesi)

VOCE DI COSTO	VALORIZZAZIONE PAZIENTE CHE NON HA MODIFICATO TRATTAMENTO NEI 12 MESI		VALORIZZAZIONE PAZIENTE CHE HA MODIFICATO TRATTAMENTO NEI 12 MESI	
	VALORIZZAZIONE	IMPATTO %	VALORIZZAZIONE	IMPATTO %
Esami	€ 79,92	35,27%	€ 96,70	32,18%
Totale visite	€ 55,99	24,71%	€ 68,59	22,83%
Totale Procedure	€ 18,66	8,24%	€ 20,01	6,66%
Totale Automonitoraggio	€ 72,00	31,78%	€ 115,20	38,34%
Totale Gestione medica paziente	**€ 226,56**	**100,00%**	**€ 300,50**	**100,00%**

Con l'introduzione del test di GA si avrebbe la possibilità di valutare gli effetti della terapia ipoglicemizzante in maniera più efficace e precoce, anticipando di fatto l'identificazione del miglior regime terapeutico a garanzia del corretto controllo glicemico. Questo fattore è strettamente correlato sia a una riduzione degli accessi in Pronto Soccorso sia ad una riduzione delle ospedalizzazioni associate a scompenso cardiaco o a eventi cardiocerebrovascolari in generale.
A tale proposito, nello scenario "TO BE", è stato ipotizzato come i pazienti aventi esperienza di cambio di linea di trattamento nei 12 mesi indagati possa essere variabile tra un minimo del 3% a un massimo del 29,9%.
In maniera sovrapponibile rispetto a quanto effettuato nello scenario "AS IS", in generale, si riscontra come con l'introduzione di GA, il costo medio ponderato (sulla base dei pazienti che hanno o che non hanno modificato terapia) risulta essere pari a € 230,61 nel primo caso e pari a € 249,99 nel secondo caso.

5.2.4.2. Analisi di costo-efficacia

Le Valutazioni Economico-Sanitarie (VES), sono in grado di coniugare e correlare, all'interno dei processi sanitari, l'utilizzo di risorse e gli output prodotti, con gli outcome generati dal consumo di quelle specifiche risorse, garantendo l'effettuazione di una prestazione, in modo tale da fornire un supporto alla razionale allocazione delle risorse. Caratteristica di una VES è quella di confrontare almeno due alternative differenti, e procedere con una modalità di approccio comparativa (AIES, 2009).
L'analisi di Costo-Efficacia (CEA) viene frequentemente utilizzata nel settore sanitario (Levaggi e Capri, 2003) in quanto prende in considerazione costi e conseguenze dirette, che sono in genere quelli di più facile rilevazione nel contesto operativo delle attività sanitarie primarie.
La scelta della CEA richiede che per ogni alternativa sia possibile valutare il costo per unità di efficacia: verrà preferita la tecnologia che presenta un valore di costo efficacia (calcolato come rapporto tra il costo e la relativa efficacia, per ogni tecnologia indagata) minore.

$$\frac{\text{Costi di A}}{\text{Efficacia di A}} > \frac{\text{Costi di B}}{\text{Efficacia di B}}$$

Ulteriore indice di particolare rilievo è l'ICER, o rapporto di Costo-efficacia incrementale, che valuta non il dato puntuale, bensì il differenziale esistente tra i due dati di costo e i due dati di efficacia, arrivando a comprendere quanto si deve spendere o risparmiare per una unità aggiuntiva di efficacia.

In questo caso l'indice viene così calcolato:

$$\frac{\text{Costi di A – Costi di B}}{\text{Efficacia di A – Efficacia di B}}$$

Proprio per l'importanza di tale metodologia, la disamina della dimensione economica procede con una analisi di costo-efficacia, sulla base del costo medio ponderato dei pazienti che hanno o che non hanno modificato linea terapeutica per quello che concerne la terapia del diabete e sulla base dei due parametri di efficacia illustrati nella sezione 3.1.
A tale proposito, la tabella che segue mostra la definizione del valore di costo-efficacia, tale per cui lo scenario "TO BE" che prevede l'introduzione di GA in aggiunta ai sistemi tradizionali di monitoraggio della glicemia, presenta un trade-off migliore tra costi sostenuti ed efficacia, rilevabile da un valore di costo-efficacia (CEV) significativamente minore rispetto allo scenario "AS IS", considerando entrambi i parametri di efficacia.

Tabella 14 - Analisi di Costo-Efficacia

DIFFERENZA TRA I VALORI DEL MARKER (T1-T0 OPPURE T3-T0) > 5%		
	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Costo medio ponderato	€ 233,08	€ 230,61
Efficacia	71,60%	97,00%
CEV	325,53	237,74
DIFFERENZA TRA I VALORI DEL MARKER (T1-T0 OPPURE T3-T0) > 10%		
	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Costo medio ponderato	€ 261,99	€ 249,99
Efficacia	25,40%	70,10%
CEV	1031,45	356,62

5.2.4.3. Analisi di impatto sul budget

Nel contesto attuale, caratterizzato da continue rivisitazioni della spesa sanitaria, una razionalizzazione degli investimenti basata su evidenze oggettivabili è divenuta imprescindibile. Per rispondere a questa necessità, sono sempre maggiormente utilizzate tecniche di valutazione quali l'analisi di impatto sul budget. Questa tipologia di analisi ha come obiettivo la stima delle conseguenze finanziarie dell'adozione e della diffusione di una nuova tecnologia sanitaria all'interno di uno specifico setting o sistema, caratterizzato da risorse limitate (Mauskopf, 2007; Sullivan, 2014). Emerge pertanto come questa metodica possa essere utilizzata a due differenti livelli: *i)* quello regolatorio (sia esso nazionale o regionale), per la gestione e pianificazione dei budget sanitari, *ii)* quello locale, per valutare la sostenibilità di investimenti tecnologici a livello di azienda sanitaria. Risulta essere pertanto un valido strumento di supporto ai policy-maker, per prendere delle decisioni evidence-based ed efficienti. Questa tecnica può essere uno strumento metodologico di particolare importanza, per diverse finalità: predire quale impatto potrà avere sulla spesa una modifica nel mix di utilizzo di tecnologie sanitarie volte al trattamento di una determinata condizione di salute, pianificare il budget futuro e ottimizzarlo, effettuare proiezioni rispetto all'impatto che la modifica della rimborsabilità di alcune prestazioni potrebbe avere sull'utilizzo di tecnologie sanitarie. Nello specifico, si ricorda come la BIA sia il risultato della differenza tra i costi incrementali (spesa) legati all'implementazione della nuova tecnologia o dei comparator e i costi cessanti (risparmio) o alternativi, derivanti dall'attività caratteristica svolta.

Partendo dal concetto di popolazione target eleggibile a trattamento, dal tasso di diffusione della nuova tecnologia e di sostituzione di quelle in essere, la BIA non deve produrre delle stime esatte relative alle conseguenze sul budget della diffusione e dell'implementazione di una innovazione tecnologica, generando una esatta fotografia dell'assorbimento di risorse, bensì deve essere in grado di fornire un modello di calcolo che sia valido rispetto all'intera popolazione e che consenta di far comprendere la relazione esistente tra le caratteristiche dello specifico contesto e i possibili impatti sul budget (Mauskopf *et al.*, 2007).
Ulteriore precisazione di tipo metodologico è legata al fatto che il modo di procedere della BIA prevede il considerare la popolazione target per l'analisi di budget, partendo dalla popolazione complessiva affetta dalla patologia che si intende indagare. All'interno del contesto indagato, per la corretta implementazione di una analisi di impatto sul budget, uno scenario basale (costituito da tradizionali sistemi di monitoraggio della glicemia) è stato comparato ad uno scenario innovativo, che prevede l'introduzione in pratica clinica del test GA, assumendo il punto di vista del SSN e considerando un orizzonte temporale di 12 mesi. Sulla base, quindi, della valorizzazione economica dei percorsi illustrata nel capitolo precedente, nonché dell'occorrenza di eventuali cambi di terapia, la tabella seguente mostra nel dettaglio come il SSN possa beneficiare di un vantaggio economico, correlato all'adozione di GA, variabile da un risparmio minimo di € -3.551.275 a un risparmio massimo di €-17.228.961 per la gestione di 1.435.970 pazienti diabetici di tipo 2, non in terapia insulinica.
Si sottolinea quindi come l'investimento di sistema per l'introduzione della nuova tecnologia possa essere assorbito già nel primo anno dalla sua introduzione, portando anche un vantaggio, proprio legato all'ottimizzazione del percorso del paziente diabetico non in terapia insulinica.

Tabella 15 - Analisi di Impatto sul budget

DIFFERENZA TRA I VALORI DEL MARKER (T1-T0 OPPURE T3-T0) > 5%		
SCENARIO BASALE	**POPOLAZIONE**	**COSTO**
-no switch	1.028.154	€ 221.373.233,05
-si switch	407.815	€ 113.324.686,33
Totale Scenario Basale		**€ 334.697.919,38**
SCENARIO INNOVATIVO	**POPOLAZIONE**	**COSTO**
-no switch	1.392.891	€ 318.201.308,64
-si switch	43.079	€ 12.945.335,91
Totale Scenario Innovativo		**€ 331.146.644,54**
Scostamento	**-364.736**	**€ -3.551.275**
Scostamento (%)	**-89,44%**	**-1,06%**

DIFFERENZA TRA I VALORI DEL MARKER (T1-T0 OPPURE T3-T0) > 10%		
SCENARIO BASALE	**POPOLAZIONE**	**COSTO**
-no switch	364.736	€ 78.531.845,24
-si switch	1.071.233	€ 297.676.816,92
Totale Scenario Basale		**€ 376.208.662,16**
SCENARIO INNOVATIVO	**POPOLAZIONE**	**COSTO**
-no switch	1.006.615	€ 229.957.852,94
-si switch	429.355	€ 129.021.847,86
Totale Scenario Innovativo		**€ 358.979.700,80**
Scostamento	**-641.879**	**€-17.228.961**
Scostamento (%)	**-59,92%**	**-4,58%**

5.2.5. Equità di accesso

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (1996) definisce l'equità come *"accessibilità, qualità e accettabilità delle cure per l'intera popolazione".*

Garantire il diritto alla salute e l'equità significa, quindi, offrire i servizi e le prestazioni necessarie, di qualità elevata, nei tempi, nei modi e nei luoghi idonei per le effettive necessità della popolazione. L'accesso non equo alle risorse e alle prestazioni di tipo sanitario è senza ombra di dubbio fonte di ineguaglianza nell'ambito della salute, soprattutto nell'attuale periodo di contingenza economica.

L'impatto di equità nell'introduzione della nuova tecnologia è stato valutato attraverso le risposte ai questionari sottoposti ai professionisti coinvolti nell'indagine, i quali hanno fornito un punteggio variabile da un minimo di -3 a un massimo di +3, considerando un orizzonte temporale di 12 mesi. L'obiettivo della somministrazione del questionario è l'indagine di un valore dell'equità nell'utilizzare differenti alternative secondo una scala di valutazione che va da -3 a +3 (indice di impatto, 0: nullo; +1: basso positivo; +2: medio positivo; +3: alto positivo, -1: basso negativo; -2: medio negativo; -3: alto negativo).

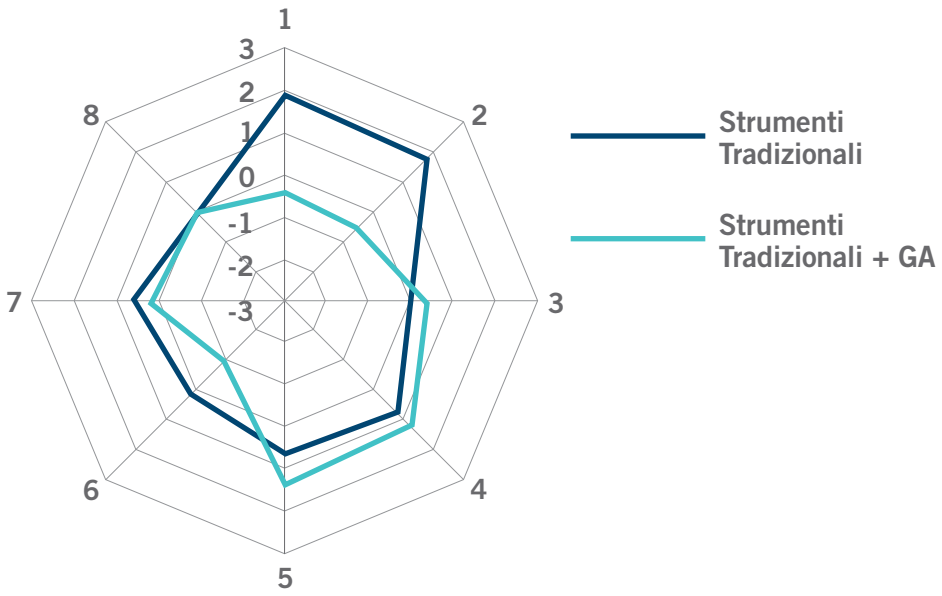
Il punto di vista assunto per questa dimensione deve sempre essere quello del paziente; l'analisi infatti è volta all'individuazione di categorie di pazienti che possono essere svantaggiati dall'effettuazione dei test disponibili per il monitoraggio della glicemia, o dalle determinanti che possono caratterizzare una maggiore accessibilità. Si specifica che, a titolo di indicazione generale, l'impatto può essere nullo, positivo, ossia favorevole alla tecnologia innovativa o di nuova implementazione, oppure negativo, ossia sfavorevole alle alternative tecnologiche di più recente implementazione.

Nello specifico, la valutazione di questa dimensione avviene attraverso la disamina dei seguenti aspetti, ritenuti fondamentali per un corretto e adeguato approccio alla tematica: *i)* accessibilità della tecnologia sul territorio; *ii)* accessibilità della tecnologia alle categorie protette; *iii)* potenziale impatto della tecnologia sulle liste di attesa; *iv)* capacità della tecnologia di generare fenomeni di migrazione sanitaria; *v)* esistenza di fattori che potrebbero impedire a un gruppo o a determinate persone di beneficiare della tecnologia; *vi)* la differente disponibilità a pagare del paziente può avere un impatto sull'accessibilità alla tecnologia; *vii)* equità della tecnologia; *viii)* le convinzioni culturali, morali o religiose del paziente possono modificare l'accessibilità alla tecnologia.

Tabella 16 - Impatto sull'equità

	ID	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Accessibilità della tecnologia sul territorio	1	1,83	-0,42
Accessibilità della tecnologia alle categorie protette	2	1,75	-0,58
Potenziale impatto della tecnologia sulle liste di attesa	3	0,08	0,33
Capacità della tecnologia di generare fenomeni di migrazione sanitaria	4	0,75	1,17
Esistenza di fattori che potrebbero impedire a un gruppo o a determinate persone di beneficiare della tecnologia	5	0,67	1,33
La differente disponibilità del paziente può avere un impatto sull'accessibilità alle tecnologia	6	0,08	-1,00
Equità o iniquità della tecnologia	7	0,58	0,17
Le convinzioni culturali, morali o religiose possono modificare l'accessibilità alla tecnologia	8	0,00	0,00
Media		**0,72**	**0,13**

Grafico 3
Rappresentazione grafica dell'impatto sull'equità



Per la corretta lettura del grafico sopra proposto, si specifica come maggiore sia l'area relativa alla tecnologia, migliore sarà l'impatto che ogni variabile analizzata avrà sulla dimensione indagata.
Sulla base di quanto illustrato dal grafico e dai punteggi medi ottenuti, la tecnologia maggiormente vantaggiosa da un punto di vista di equità risulta essere l'utilizzo degli strumenti tradizionali (0,72 vs 0,13). Questa considerazione può essere influenzata dal fatto che, a oggi, la tecnologia innovativa è attualmente disponibile sul territorio, ma non in uso, limitando, quindi, l'accessibilità alle cure.
Degno di nota è considerare l'impatto altamente positivo correlato all'aggiunta di GA in riferimento all'item "Esistenza di fattori che potrebbero impedire a un gruppo o a determinate persone di beneficiare della tecnologia": in tal caso si ricorda come GA rappresenti un test molto utile e preferibile in alcune popolazione per cui l'attendibilità di HbA1c quale marker del controllo glicemico può essere ridotta dalle situazioni che modificano la vita media delle emazie (Gram-Hansen *et al.*, 1990; Coban *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2010; Church *et al.*, 2014).

5.2.6. Impatto sociale ed etico

La Costituzione Italiana, all'Art. 32, sancisce che "la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività e garantisce cure gratuite agli indigenti"; da tale definizione legislativa si comprende come attori principali della salute non siano solo le cure, di per sé, ma anche i soggetti ai quali queste cure sono rivolte.

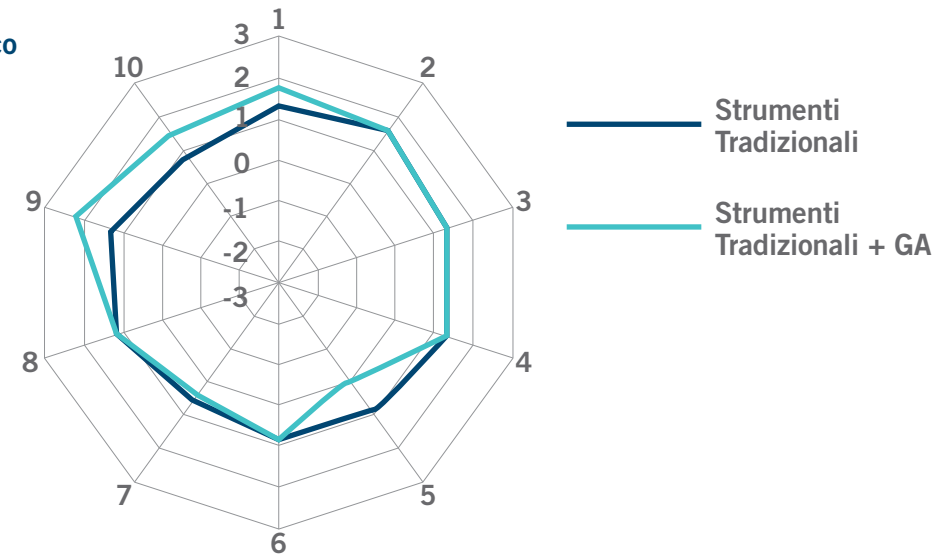
Per tale motivo, in un contesto come quello attuale, caratterizzato da continue azioni di spending review e da risorse limitate, l'impatto etico diviene un aspetto sempre più significativo e da monitorare, per evitare la possibilità che gli investimenti correlati all'introduzione di una innovazione tecnologica, che non dimostra un particolare valore aggiunto per la popolazione, sottraggano risorse destinate, invece, ad altri interventi ritenuti maggiormente utili ed efficaci.
L'implementazione di una tecnologia a basso valore aggiunto o senza alcun tipo di valore, rischia di portare a incrementi di spesa senza contestuali incrementi di qualità delle cure; oppure, ancora, può capitare che alcune tecnologie innovative ed efficaci non vengano rese accessibili per la mancanza di risorse economiche che, invece, vengono consumate per tecnologie di minore o non provata efficacia. Ciò non è pericoloso solo a livello di pianificazione dell'offerta sanitaria, ma soprattutto in termini di risposta ai bisogni crescenti della popolazione: è necessario infatti garantire e comunicare agli individui le scelte fatte a loro vantaggio da parte del sistema, ed evitare che si creino problemi di accessibilità alle cure, soprattutto per le categorie protette.

A tal proposito, la dimensione sociale ed etica è stata valutata sottoponendo uno specifico questionario a 6 esperti clinici qualificati, esaminando le seguenti variabili che sono state valutate sempre in termini differenziali prendendo in considerazione la tecnologia innovativa rispetto alle tecnologie standard: i) salvaguardia dell'autonomia del paziente; ii) salvaguardia dei diritti umani, dell'integrità e della dignità umana; iii) impatto sui costi sociali; iv) impatto sulla qualità della vita; v) impatto della tecnologia sul miglioramento della qualità di vita dei caregiver e dei familiari.
Approcciando con questa modalità si potrà valutare nel modo più consono e completo possibile, l'impatto che l'introduzione della nuova tecnologia comporterà rispetto alla situazione esistente (rappresentata dalla tecnologia tradizionale o dalla situazione in essere al momento della valutazione di poter indurre un cambiamento tecnologico nel sistema).

Tabella 17 - Impatto sociale ed etico

	ID	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Capacità della tecnologia di salvaguardare l'autonomia del paziente	1	1,33	1,75
Nell'utilizzo della tecnologia vengono salvaguardati i diritti umani	2	1,58	1,58
Capacità della tecnologia di salvaguardare l'integrità umana	3	1,42	1,42
Capacità della tecnologia di assicurare la dignità umana	4	1,33	1,33
L'utilizzo della tecnologia garantisce i valori sociali e la disponibilità a pagare del paziente	5	0,83	0,00
Capacità della tecnologia di salvaguardare credo e convinzioni religiose	6	0,75	0,75
Impatto della tecnologia sui costi sociali	7	0,67	0,50
I pazienti e la cittadinanza possono avere un buon livello di comprensione della tecnologia	8	1,08	1,00
Impatto della tecnologia sulla qualità di vita del paziente	9	1,33	2,17
Impatto della tecnologia sulla qualità di vita del caregiver e dei familiari	10	0,83	1,50
Media		**1,12**	**1,20**

Grafico 4
Rappresentazione grafica dell'impatto sociale ed etico



Per la corretta lettura del grafico sopra proposto, si specifica come maggiore sia l'area relativa alla tecnologia, migliore sarà l'impatto che ogni variabile analizzata avrà sulla dimensione indagata.
Da un punto di vista etico e sociale, la tecnologia innovativa risulta essere l'approccio preferibile da utilizzare in sede di monitoraggio della glicemia nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 non in terapia insulinica (valore medio = 1,20 vs 1,12).

Importante è anche considerare come l'introduzione di GA permette un miglioramento della qualità di vita dei pazienti (valore medio = 2,17 vs 1,33) e dei relativi caregiver (valore medio = 1,50 vs 0,83), poiché correlato sia ad un migliore monitoraggio del controllo glicemico sia ad un minore rischio di eventi avversi e complicanze.

5.2.7. Impatto legale

La valutazione dell'impatto legale permette di individuare norme e regolamenti relativi all'implementazione della tecnologia oggetto di indagine, stabiliti per proteggere i diritti della persona e gli interessi della società.

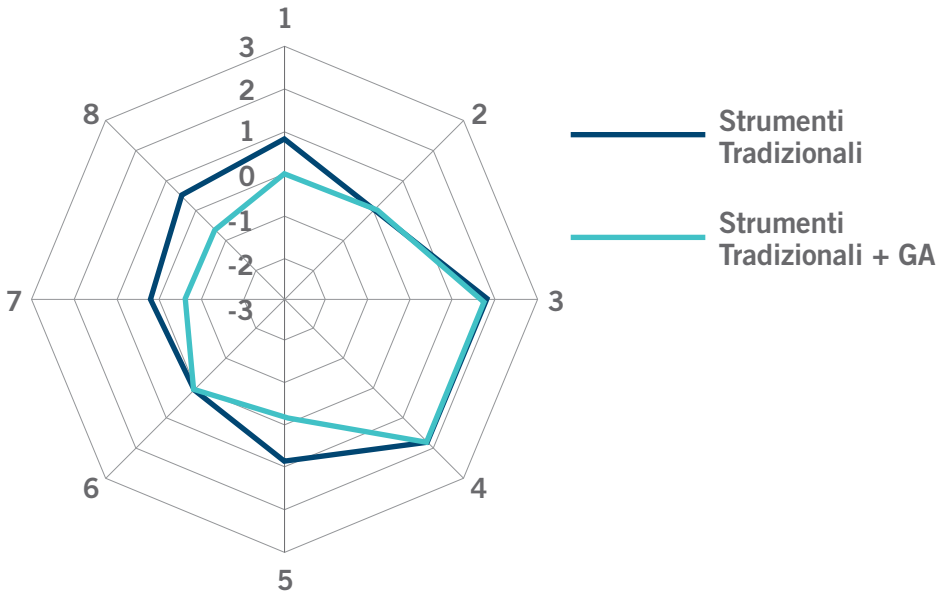
Anche l'impatto legale è stato valutato mediante somministrazione di un questionario ai 5 clinici di riferimento coinvolti nell'analisi, al fine di esaminare i seguenti item: i) necessità di inserimento in registro nazionale/europeo; ii) soddisfacimento dei requisiti di sicurezza; iii) infrazione dei diritti di proprietà intellettuale; iv) completezza delle informazioni; v) garanzie di produzioni e vi) regolamentazione per tutte le categorie di pazienti.

Dalla tabella e dal grafico sotto presentati, si riscontra come i valori forniti dai valutatori in riferimento all'impatto legale sono pressoché sovrapponibili. Ovviamente, essendo GA un test non ancora disponibili in pratica clinica, saranno necessari degli sforzi aggiuntivi per quello che concerne la regolamentazione di tale procedura.

Tabella 18 - Impatto legale

	ID	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Livello di autorizzazione della tecnologia	1	0,80	0,10
Necessità di inserimento della tecnologia in registro nazionale ed europeo	2	0,00	0,00
Soddisfacimento dei requisiti richiesti	3	1,80	1,70
Garanzie di produzione	4	1,80	1,80
Assoggettamento al controllo del prezzo	5	0,90	-0,20
Infrazione dei diritti di proprietà intellettuale	6	0,00	0,10
Necessità di regolamentare l'acquisizione della tecnologia	7	0,20	-0,60
La legislazione copre la regolamentazione della tecnologia per tutte le categorie di pazienti	8	0,50	-0,60
Media		**0,75**	**0,29**

Grafico 5
Rappresentazione grafica dell'impatto legale



A tale proposito occorre considerare come, focalizzando l'attenzione sulla tecnologia innovativa, il manuale d'uso correlato sia da considerarsi esaustivo e completo. Oltre ai benefici correlati al nuovo marker, sono inserite delle specifiche per quello che concerne *i)* preparazione, *ii)* conservazione e stabilità; *iii)* procedura; *iv)* raccolta e preparazione dei campione; *v)* calibrazione; *vi)* controllo di qualità; *vii)* intervalli di riferimento e *viii)* limitazioni, oltre a informazioni dettagliate su quelle che possono essere interferenze. Il test innovativo ha ricevuto marcatura CE nel Dicembre 2015 su sistemi ILab e nel Dicembre 2016 sugli altri sistemi.

5.2.8. Impatto organizzativo

L'impatto organizzativo quantitativo e qualitativo sono stati indagati mediante somministrazione di due specifici questionari, ai professionisti coinvolti nel progetto.

La valutazione di questa dimensione supporta la comprensione e quantificazione di come la tecnologia venga utilizzata dagli operatori all'interno della realtà ospedaliera di riferimento. L'approfondimento di tale dimensione permette di identificare in modo chiaro sia i cambiamenti necessari ai fini dell'introduzione della tecnologia valutata, sia quelli derivanti, per contro, dalla sua mancata acquisizione, consentendo di individuare preventivamente le barriere organizzative e professionali che potrebbero presentarsi nel corso dell'implementazione. L'indagine delle ricadute dell'eventuale utilizzo della tecnologia sulla dimensione organizzativa aiuta anche a realizzare un pieno coinvolgimento dei professionisti, spiegando loro le motivazioni sottostanti la decisione finale e specificando come, concretamente, la tecnologia impatterà sulla loro attività, permettendo, consequenzialmente, il monitoraggio del necessario consenso nei confronti dell'innovazione da parte degli utilizzatori.

5.2.8.1. Impatto organizzativo qualitativo

L'impatto organizzativo qualitativo ha un ruolo di pianificazione strategica di medio lungo periodo; pertanto, la sua valutazione deve essere effettuata con finalità preventive, e deve operativamente supportare la fase di implementazione e adozione della tecnologia, così da evitare le eventuali problematiche comportamentali o di gestione delle risorse.
Per questo ordine di ragioni, la valutazione qualitativa deve essere effettuata sia considerando un orizzonte temporale di breve periodo (12 mesi) sia considerando un orizzonte temporale di lungo periodo (36 mesi).

La valutazione qualitativa dell'impatto organizzativo è stata condotta somministrando agli esperti un questionario predisposto ad hoc, atto a indagare quanto la nuova tecnologia fosse giudicata migliorativa o peggiorativa, rispetto ai cosiddetti standard of care, in riferimento ai seguenti item: *i)* processi e flussi di lavoro, *ii)* necessità di personale integrativo, *iii)* formazione e/o affiancamento del personale esistente, *iv)* spazi aggiuntivi, *v)* aggiornamento e/o integrazione di apparecchiature, software o materiali non esistenti, *vi)* impatto sui processi di acquisto dell'Azienda, vii) impatto sui processi interni all'U.O. di riferimento o tra UU.OO e viii) impatto della tecnologia sui PDT/PDTA.

Tabella 19 - Impatto organizzativo qualitativo di breve periodo (12 mesi)

	ID	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Necessità di personale aggiuntivo	1	-0,20	-0,20
Necessità di formazione dedicata al personale responsabile della procedura	2	0,10	-0,80
Formazione da parte degli operatori erogata ai pazienti e ai caregiver	3	-0,10	-0,70
Riunioni necessarie per la gestione della specifica alternativa tecnologica	4	-0,10	-0,80
Tempi e curva di apprendimento	5	0,10	0,20
Nuovi spazi necessari	6	0,00	0,00
Nuovi arredi necessari	7	0,00	0,00
Nuovi macchinari necessari	8	0,00	-0,20
Aggiornamento dei macchinari	9	0,00	-0,50
Acquisto di attrezzature	10	-0,10	-0,50
Impatto della tecnologia sui processi interni all'UO	11	0,00	-0,50
Impatto della tecnologia sui processi di acquisto dell'Azienda	12	-0,10	-0,90
Impatto della tecnologia sui processi di collegamenti tra UUOO	13	0,10	0,20
Impatto della tecnologia su PDT/PDTA	14	0,10	0,90
Media		**-0,01**	**-0,27**

Grafico 6
Rappresentazione grafica dell'impatto organizzativo qualitativo di breve periodo (12 medi)

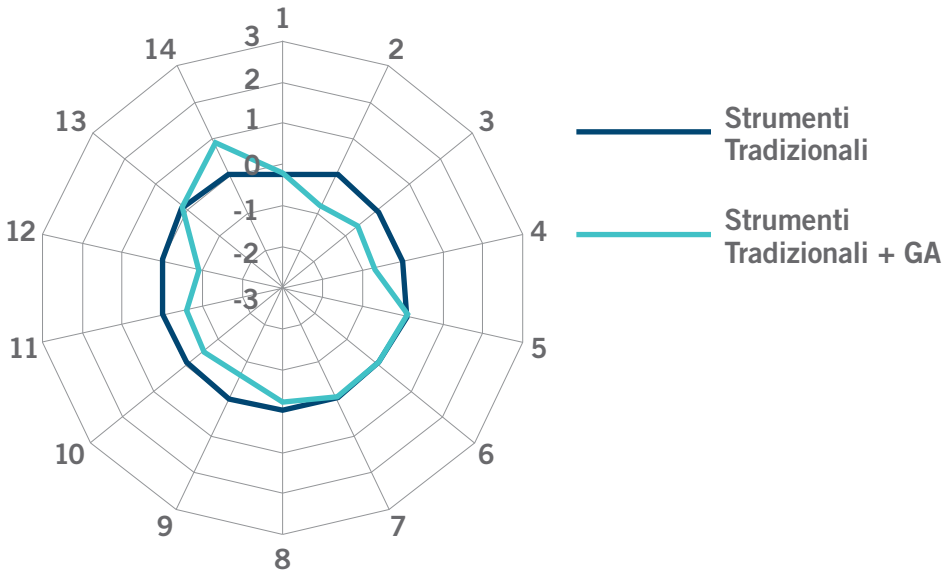
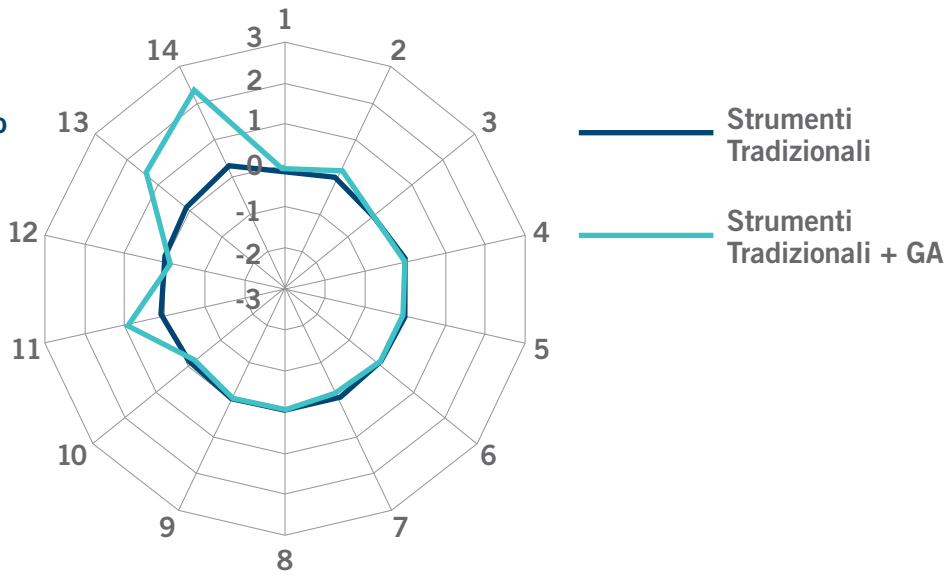


Tabella 20 - Impatto organizzativo qualitativo di lungo periodo (36 mesi)

	ID	STRUMENTI TRADIZIONALI	STRUMENTI TRADIZIONALI + GA
Necessità di personale aggiuntivo	1	0,00	0,00
Necessità di formazione dedicata al personale responsabile della procedura	2	0,00	0,20
Formazione da parte degli operatori erogata ai pazienti e ai caregiver	3	-0,20	-0,20
Riunioni necessarie per la gestione della specifica alternativa tecnologica	4	0,00	0,00
Tempi e curva di apprendimento	5	0,00	-0,10
Nuovi spazi necessari	6	0,00	0,00
Nuovi arredi necessari	7	0,00	0,00
Nuovi macchinari necessari	8	0,00	0,00
Aggiornamento dei macchinari	9	0,00	-0,10
Acquisto di attrezzature	10	0,00	-0,10
Impatto della tecnologia sui processi interni all'UO	11	0,10	0,90
Impatto della tecnologia sui processi di acquisto dell'Azienda	12	0,00	-0,10
Impatto della tecnologia sui processi di collegamenti tra UUOO	13	0,10	1,40
Impatto della tecnologia su PDT/PDTA	14	0,20	2,30
Media		**0.01**	**0.30**

Grafico 7
Rappresentazione grafica dell'impatto organizzativo qualitativo di lungo periodo (36 mesi)



Dall'analisi delle percezioni, si riscontra un lieve svantaggio, nel breve periodo, da un punto di vista organizzativo, della tecnologia innovativa.
Focalizzando l'attenzione nel corso dei 12 mesi, emergono le considerazioni di seguito proposte.

- I professionisti sono concordi nel dichiarare la necessità di formare il personale direttamente coinvolti nell'utilizzo dei test glicemici.

- Emerge, inoltre, la necessità di istituire un momento di comunicazione del cambiamento di tecnologia all'interno della struttura.
- Già nel breve periodo, però, l'implementazione e l'adozione in pratica clinica della chirurgia del test GA, permetterebbe un miglioramento dei percorsi diagnostici terapeutici dei pazienti.

Nel lungo periodo, invece, si assiste a una contrazione degli svantaggi riscontrati nel breve periodo. In questo caso, l'aggiunta di GA risulterebbe la tecnologia preferibile soprattutto in riferimento a un impatto maggiormente positivo sia sui processi interni all'U.O. sia sui processi di collegamento tra UU.OO, nonché sui PDT/PDTA.

5.2.8.2. Impatto organizzativo quantitativo

La quantificazione dell'impatto organizzativo quantitativo serve per pianificare nel breve e medio periodo gli eventuali investimenti integrativi che incrementano il valore di acquisto della tecnologia e che possono anche essere correlati agli aspetti di formazione, affiancamento e mancata produttività del personale coinvolto nella fase di innovazione. A fronte di ciò, si cercherà di quantificare e di conseguenza valorizzare gli eventuali investimenti necessari dettati dall'introduzione di una o dell'altra tecnologia sanitaria all'interno della pratica clinica di riferimento, tenendo in considerazione i seguenti aspetti: i) personale aggiuntivo; ii) formazione degli operatori direttamente coinvolti e del personale di supporto; iii) spazi/arredi; iv) macchinari/attrezzature; v) strumenti di supporto/software.

I clinici coinvolti dichiarano, all'atto dell'introduzione della nuova tecnologia, le seguenti necessità organizzative.

- Necessità di formazione dedicata rivolta al personale medico, infermieristico e di laboratorio: mediamente occorrono due momenti da 60 minuti nel corso del primo mese, e un reinforcement di 30 minuti dopo 6 mesi, per aggiornamento;
- necessità all'inizio del percorso di introduzione della tecnologia, di istituire una riunione di due ore, poi dopo 6 mesi, un'ulteriore riunione di 60 minuti per vedere come ha performato la nuova tecnologia;
- l'introduzione di GA non comporta costi aggiuntivi per l'ambulatorio: l'azienda produttrice che fornisce il kit cerca di mettere l'ambulatorio nella condizione di potere usare tale test con i macchinari già esistenti;
- necessità di inserimento nuova metodica («settaggio»), in modo tale che il macchinario già utilizzato in ambulatorio possa leggere il test GA: questo comporta l'intervento di un tecnico dell'azienda produttrice, con un contestuale fermo macchina di 60 minuti circa.

5.3. Appraisal della tecnologia

Questa sezione mostra i risultati derivanti dall'implementazione dell'analisi decisionale a criteri multipli (MCDA – Thokala *et al.*, 2012; Thokala *et al.*, 2016), che ha permesso di raggiungere un punteggio quantitativo di sintesi finale, attraverso l'attribuzione a ciascuna sotto-dimensione di un punteggio variabile da 0 a 4.

A tal proposito occorre ricordare come l'HTA serva a fornire ai decisori politici e di spesa la conoscenza delle potenzialità, dei vantaggi e degli svantaggi tecnici e generali delle diverse tecnologie sanitarie, in modo che essi possano valutare il beneficio effettivo derivante dall'utilizzo, tenendo conto non esclusivamente del profilo economico e dell'investimento necessario, ma avendo una visione a tutto tondo delle conseguenze correlate all'introduzione di una innovazione tecnologia o alternativa terapeutica. A seguito della fase di prioritizzazione e della valutazione delle 8 dimensioni, e dei relativi sotto-criteri, il report di HTA è stato consegnato a 5 esperti in materia i quali hanno attribuito un punteggio distinto per tecnologia. Si specifica che gli esperti coinvolti differiscono da coloro i quali hanno proceduto all'effettuazione della fase di assessment delle dimensioni, ma si tratta di professionisti afferenti alla Direzione Sanitaria e/o alla Direzione Medica di Presidio.

Nello specifico, questa ultima fase della valutazione si compone dei seguenti step di attività:

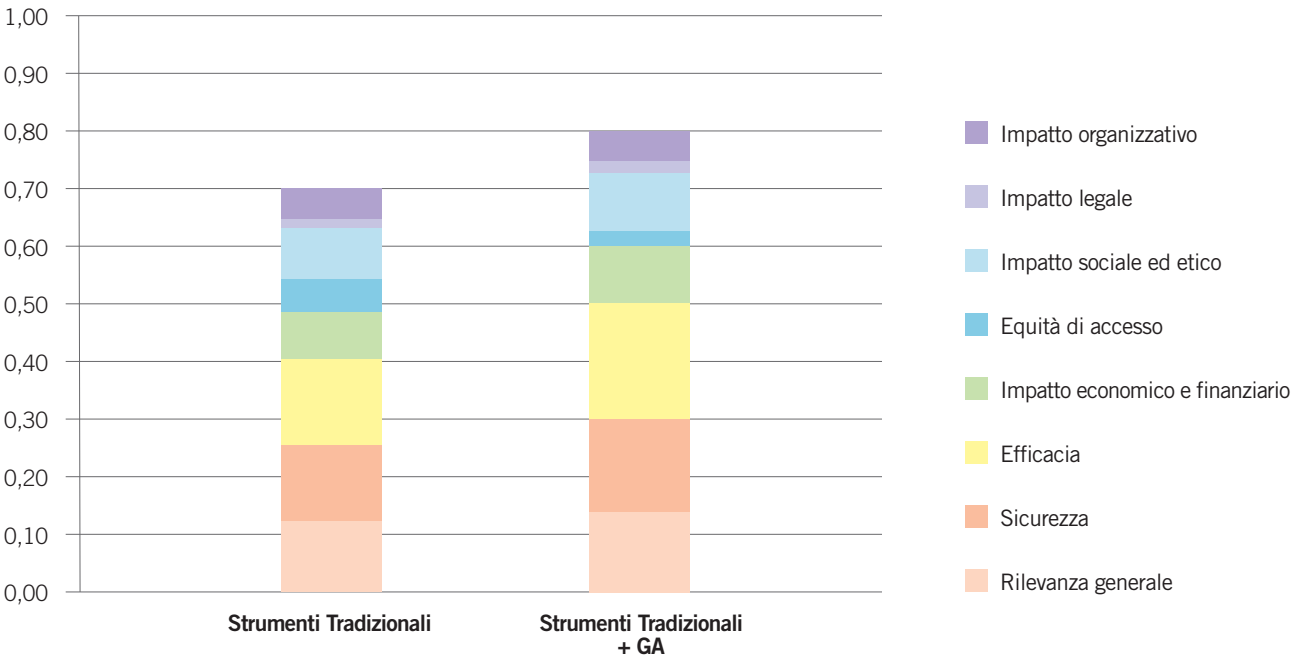
1. Normalizzazione delle priorità attribuite a ogni dimensione da parte dei 15 valutatori;
2. Attribuzione di un punteggio a ciascun sotto-criterio di indagine, così come illustrato all'interno della tabella 1 della sezione 4, sulla base di una scala di valutazione variabile da 0 a 4;

3. Identificazione del punteggio fornito per ciascuna dimensione, attraverso l'aggregazione dei punteggi attribuiti ai sotto-criteri, e successiva standardizzazione di tale valore numerico (effettuata dividendo per 4 – ossia il massimo valore attribuibile – il punteggio medio derivante dai punteggi dei sotto-criteri);
4. Calcolo del punteggio finale, moltiplicando la priorità normalizzata (peso finale) e il punteggio standardizzato della dimensioni, al fine quindi di addivenire al punteggio finale per ciascuna dimensione.
5. Sommatoria dei punteggi finali delle dimensioni, per l'identificazione del valore finale correlato alla tecnologia (maggiore è il valore, preferibile sarà la tecnologia).

Tabella 21 - Analisi decisionale a criteri multipli

	STRUMENTI TRADIZIONALI			STRUMENTI TRADIZIONALI + GA		
	PUNTEGGIO NORMALIZZATO MACRODIMENSIONI			PUNTEGGIO NORMALIZZATO MACRODIMENSIONI		
Dimensioni	**Peso Finale Normalizzato**	**Punteggio standardizzato dimensioni**	**Punteggio Finale**	**Peso Finale Normalizzato**	**Punteggio standardizzato dimensioni**	**Punteggio Finale**
Rilevanza generale	0,17	0,74	0,12	0,17	0,82	0,14
Sicurezza	0,19	0,68	0,13	0,19	0,83	0,16
Efficacia	0,22	0,68	0,15	0,22	0,93	0,21
Impatto economico e finanziario	0,14	0,58	0,08	0,14	0,72	0,10
Equità di accesso	0,08	0,70	0,06	0,08	0,30	0,03
Impatto sociale ed etico	0,11	0,83	0,09	0,11	0,93	0,10
Impatto legale	0,03	0,50	0,01	0,03	0,55	0,02
Impatto organizzativo	0,08	0,63	0,05	0,08	0,68	0,06
TOTALE			**0,70**			**0,80**

Grafico 8 - Rappresentazione grafica



6. Conclusioni

La fase di appraisal della tecnologia ha fornito una fotografia di ritorno, sulla popolazione target che potrebbe fruire della tecnologia innovativa poiché affetta da diabete di tipo 2 e assume solo ipoglicemizzanti orali, ma caratterizzata dai medesimi criteri di inclusione e pertanto da sovrapponibili caratteristiche cliniche, oltre che tecniche (valore finale acquisito dalla tecnologia: 0.80 vs 0.70).

In una tale condizione di omogeneità, la scelta deve solo ricadere sulla proposta del percorso migliore rispetto alle esigenze del paziente.

In un simile contesto, tale analisi ha dimostrato come l'aggiunta del test GA ai tradizionali strumenti di monitoraggio della glicemica, possa essere un'alternativa valida e, addirittura, preferibile, all'interno dello specifico setting di riferimento, qualora disponibile sul territorio e qualora la struttura di riferimento sia in grado di proporla ai pazienti che devono affrontare questo problema di salute.

I punti di forza di questa alternativa tecnologica si sostanziano soprattutto in riferimento alle dimensioni di sicurezza, di efficacia, e di impatto sociale, nonché per la possibilità di fornire dei risultati attendibili del valore della glicemia anche per quella fetta importante di popolazione che soffre di varianti dell'emoglobina. Nello specifico, infatti, le percezioni dei professionisti coinvolti, unitamente alle evidenze scientifiche reperite sulla tematica, mostrano come tale test sia superiore sia da un punto di vista di efficacia sia da un punto di vista di sicurezza. Da un lato, infatti, l'implementazione di GA permetterebbe di incrementare il numero di pazienti che raggiungono un successo terapeutico a tre mesi, con una diminuzione di soggetti che necessitano di un cambio di terapia, con conseguenti vantaggi anche da un punto di vista economico in termini di risorse economiche assorbite per la corretta e adeguata gestione del paziente Dall'altro, GA potrebbe ridurre il rischio relativo di sviluppare complicanze del diabete (retinopatia diabetica, nefropatia diabetica e patologie cardiovascolari), proprio grazie alla natura specifica del marker glicemico che permette di fornire un risultato attendibile nel breve termine.

Ovviamente tali considerazioni si ripercuotono anche sotto un profilo esclusivamente etico e sociale, analizzando il punto di vista del paziente: è emerso, infatti, come GA migliorerebbe la qualità di vita sia dei pazienti sia dei caregiver, poiché correlata a migliore monitoraggio della glicemia e a minore rischio di complicanze.
Sotto un profilo esclusivamente economico e organizzativo, si riscontra come marginali siano gli investimenti aggiuntivi che una struttura sanitaria dovrebbe mettere in campo per l'acquisizione del test. L'analisi di impatto sul budget ha, inoltre, rilevato come l'investimento per l'introduzione della nuova tecnologia possa essere assorbito già nel primo anno dalla sua introduzione, portando anche un vantaggio, proprio legato all'ottimizzazione del percorso del paziente diabetico non in terapia insulinica. Tale vantaggio economico, potrebbe dunque essere variabile da un minimo del -1,06% (€ -3.551.275) ad un massimo del -4,58% (€-17.228.961), strettamente dipendente dal numero di soggetti che necessitano di una modifica di trattamento.

Il valore finale positivo nei confronti della nuova tecnologia prende le mosse da tutte queste considerazioni, e anche dal fatto che sono stati coinvolti nel percorso di valutazione esperti, professionisti e protagonisti del percorso diagnostico e terapeutico del paziente.

In conclusione, i risultati hanno dimostrato la rilevanza del test GA, la sua sostenibilità economica e il potenziale di miglioramento del percorso diagnostico e terapeutico del paziente.

LIUC BUSINESS SCHOOL

Manejo Del Control Glucémico En Pacientes Diabéticos (T2) Y Papel De La Albúmina Glicada: Análisis Evaluativo De Una Tecnología Sanitaria

Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale
www.liucbs.it

Agradecimientos

Los autores del presente informe, vinculados al Centro de Economía Sanitaria, Gestión Social y Sanitaria, Escuela de Negocios LIUC (Carlo Cattaneo –Universidad LIUC– Castellanza, Varese), desean expresar su más sincero agradecimiento a todos los profesionales sanitarios implicados en el estudio AGHATA por su inestimable apoyo en la recogida de datos y en la administración del cuestionario cualitativo, y también por su relevante asesoramiento, su experta orientación clínica, su eficaz apoyo y su experiencia en el tema, de suma utilidad en la consecución del complicado objetivo del presente estudio.

- **Prof. Angelo Avogaro** (Departamento de Medicina, Hospital Universitario, Padua, Italia)
- **Dr.ssa Chiara Bellia** (Sección de Bioquímica Clínica y Medicina Molecular Clínica, Departamento de Biopatología y Biotecnologías Médicas, Universidad de Palermo, Italia)
- **Dr. Federico Bertuzzi** (Unidad de Diabetología, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milán, Italia)
- **Dr.ssa Graziella Bonetti** (Laboratorio de Química Clínica Central, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia)
- **Dr. Antonio Ceriello** (Departamento de Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milán, Italia; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, España)
- **Prof. Marcello Ciaccio** (Sección de Bioquímica Clínica y Medicina Molecular Clínica, Departamento de Biopatología y Biotecnologías Médicas, Universidad de Palermo, Italia; Departamento de Análisis Clínicos, Hospital Universitario, Palermo, Italia)
- **Prof. Massimiliano Corsi Romanelli** (Servicio de Análisis Clínicos 1-Patología Clínica, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, Milán, Italia; Departamento de Ciencias Biomédicas de la Salud, Università degli Studi di Milano, Milán, Italia)
- **Prof.ssa Elena Dozio** (Departamento de Ciencias Biomédicas de la Salud, Università degli Studi di Milano, Milán, Italia; Laboratorio de patología Molecular, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milán, Italia)
- **Dr. Luca Falqui** (Departamento de Medicina, Diabetes y Endocrinología, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milán, Italia)
- **Dr.ssa Angella Girelli** (Unidad de Atención a la Diabetes, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia)
- **Prof. Antonio Nicolucci** (Centro de Investigación de Resultados y Epidemiología Clínica, Pescara, Italia)
- **Prof. Gianluca Perseghin** (Departamento de Medicina y Cirugía, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milán, Italia; Departamento de Medicina y Rehabilitación, Unidad de Medicina Metabólica, Policlinico di Monza, Monza, Italia)
- **Prof. Mario Plebani** (Departamento de Análisis Clínicos, Hospital Universitario, Padua)
- **Prof. Umberto Valentini** (Unidad de Atención a la Diabetes, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia)
- **Dr.ssa Martina Zaninotto** (Departamento de Análisis Clínicos, Hospital Universitario, Padua)

Julio de 2018

Índice

1. Introducción 66

2. Diseño del estudio 67

3. Material y métodos 67

4. Resultados 69

4.1. Fase de priorización 69

4.2. Evaluación de las dimensiones 69

4.2.1. Relevancia general 70

4.2.2. Seguridad 76

4.2.3. Eficacia y efectividad 77

4.2.4. Impacto económico y financiero 78

4.2.5. Impacto en la equidad 82

4.2.6. Impacto social y ético 84

4.2.7. Dimensión legal 85

4.2.8. Impacto organizativo 86

4.3. Fase de valoración 88

6. Conclusiones 90

Referencias 91

1. Introducción

La diabetes mellitus es un ejemplo perfecto de una enfermedad crónica que impone una gran carga económica a las personas y las familias, los sistemas sanitarios nacionales y los países.
Según la Federación Internacional de Diabetes, en Europa casi 60 millones de personas padecen diabetes (con una prevalencia regional del 9,1 %), y se prevé que la cifra supere los 70 millones en 2040 (http://www.diabetesatlas.org/). Uno de cada once adultos tiene diabetes, de los cuales aproximadamente el 33 % no ha recibido un diagnóstico y presenta un alto riesgo de desarrollar complicaciones perjudiciales y costosas. Aproximadamente 627.000 personas de 27 a 69 años murieron por causa de la diabetes durante el año 2015 en Europa. De estas, aproximadamente una cuarta parte (el 26,3 %) de estas muertes se produjo en personas menores de 60 años, lo que en parte refleja la distribución por edades de la población, y también podría estar relacionado con unas mejores tasas de supervivencia por las mejoras en la tecnología y los sistemas sanitarios orientados a la detección sistemática.

En 2015, el gasto sanitario global en diabetes constituía el 12 % del gasto sanitario mundial. Como mínimo, en 2015 los costes sanitarios globales del tratamiento de la diabetes y el manejo de las complicaciones ascendieron a 673.000 millones de dólares. En 2040, se prevé que esta cifra supere los 802.000 millones de dólares. Por lo tanto, la implementación de intervenciones fáciles de utilizar y de bajo coste reduciría esta enorme carga económica. El objetivo principal del cuidado de los pacientes diabéticos, y por consiguiente del tratamiento oral antiglucémico, es la consecución y el mantenimiento de un buen control glucémico. Un control glucémico estricto en pacientes con diabetes reduce la incidencia de complicaciones diabéticas (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993), lo que posteriormente puede definir la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

Tradicionalmente, la prueba de glucohemoglobina (HbA1C) constituía la referencia para la monitorización de la glucosa a largo plazo, realizada conjuntamente con la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) y la prueba de la glucosa plasmática en ayunas (GPA), lo que representa el panel estándar de instrumentos analíticos para este contexto específico. En los últimos años, en la práctica clínica ha aparecido un innovador marcador glucémico que es útil para la monitorización del control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2, que reciben tratamiento antiglucémico oral (sin administración previa de insulina): una prueba de albúmina glicada (GA), implementada de forma complementaria (no como alternativa) a los instrumentos de monitorización anteriormente indicados (HbA1c/GPA/PTGO).
La GA, una cetoamina formada por glicación no enzimática de la albúmina sérica, refleja los niveles glucémicos medios a corto plazo (2-3 semanas) (Furusyo *et al.*, 2013; Koga *et al.*, 2010). Los valores de GA no se ven afectados por los cambios en la vida del eritrocito (Kosecki *et al.*, 2005), y la determinación de la GA no resulta influida por la anemia u otras enfermedades que invalidan las determinaciones de HbA1c en el diagnóstico de la diabetes. Además, se ha descrito que la GA actúa como un mejor indicador del control glucémico que la HbA1c en pacientes diabéticos sometidos a diálisis (Peacock *et al.*, 2008; Inaba *et al.*, 2007).
En referencia a la implementación y la adopción de la prueba de GA, actualmente en Italia no existe consenso sobre su uso en la práctica clínica. Por lo tanto se requiere un estudio en profundidad, especialmente en el contexto italiano en el que, en 2012, el gobierno lanzó un programa de revisiones de gasto con el objetivo de recortar presupuestos y limitar la difusión de innovaciones sanitarias basadas en tecnología (Radaelli *et al.*, 2014). Los gobiernos regionales evalúan y tienen en cuenta solamente las innovaciones que pueden demostrar en la práctica su relación calidad/precio y su coste-efectividad.
Ello adquiere un papel significativo si se tiene en cuenta el papel del reciente «Patto di Stabilità» (2016), en el cual el análisis de la efectividad y los impactos de los productos sanitarios demuestra la necesidad urgente de que se imponga la tecnología en todas las regiones de Italia.

Dadas estas premisas, **el presente estudio se propuso investigar las implicaciones relacionadas con la introducción en la práctica clínica italiana de la prueba de albúmina glicada (GA), como una tecnología «complementaria» a los sistemas tradicionales de monitorización de la glucemia (prueba de HbA1c y prueba de GPA), para pacientes que no han sido tratados previamente con insulina, afectados por diabetes de tipo 2 y que reciben tratamiento oral, lo que avala el proceso de toma de decisiones basado en evidencias en Italia.**

2. Diseño del estudio

Para cumplir el objetivo anterior se desarrolló un diseño del estudio consistente en las fases lógicas descritas a continuación.

1. Definición del criterio «PICR», para la revisión bibliográfica.
2. Identificación de la población destinataria, afectada por diabetes de tipo 2, no tratada previamente con insulina.
3. Evaluación económica del protocolo asistencial de los pacientes.
4. Evaluación de las dimensiones de la Evaluación de tecnologías sanitarias.
5. Implementación de un Análisis de decisión multicriterio.
6. Producción de un Informe de evaluación de tecnologías sanitarias completo.

3. Material y métodos

Se implementó una estrategia de Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), ya que se reconoce ampliamente como la práctica de referencia para identificar y seleccionar los procedimientos y las tecnologías más prometedores en el sector sanitario. Este método, especialmente importante para los productos sanitarios y, también, para el contexto de los diagnósticos in vitro, podría resultar interesante para optimizar la absorción de recursos económicos, en contextos profesionales y que requieren mucho conocimiento como los hospitales y, de este modo, como la mejor estrategia para abordar las limitaciones financieras en Italia, que suelen bloquear o cortar las inversiones. En particular, la ETS defiende estrategias multidisciplinarias y basadas en la evidencia en el proceso de evaluación, en que se comparan distintas tecnologías con varios criterios relativos a sus implicaciones económicas, sociales, clínicas, éticas y organizativas (Drummond *et al.*, 2008) y, a partir de distintas alternativas, se selecciona la tecnología con un mejor «valor añadido». Debido a la naturaleza multidimensional y multidisciplinaria de la ETS, se tuvieron en cuenta varios aspectos de las tecnologías médicas en el estudio, como se indica en EUnetHTA Core Model (EUnetHTA, 2016). En concreto, se analizaron las siguientes dimensiones: i) relevancia general; ii) seguridad; iii) eficacia y efectividad; iv) impacto económico y financiero; v) equidad; vi) aspectos legales; vii) impacto social y ético; y viii) impacto organizativo.
Después de la evaluación de todas las dimensiones, se implementó una estrategia de Análisis de decisión multicriterio (ADMC) (Thokala *et al.*, 2012; Thokala *et al.*, 2016), lo que definió la base de valoración. Inicialmente, como requerían las prácticas de ETS de la región de Lombardía (Radaelli *et al.*, 2014), se priorizaron las dimensiones empleando una escala de valoración de 1 (la dimensión más importante) a 8 (la dimensión menos importante). A continuación, 5 evaluadores expertos aplicaron una valoración de cuatro niveles a cada variable investigada, lo que llevó a un resultado conciso final útil en la elección de la tecnología «recomendable».

Tabla 1 - Métodos utilizados para la evaluación de cada dimensión

DIMENSIÓN	DOMINIO	BAREMOS UTILIZADOS EN LA FASE DE EVALUACIÓN
Relevancia general	Descripción de la patología	Descripción del protocolo asistencial, el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes.
	Identificación de la población destinataria	Prevalencia de la enfermedad en el contexto italiano, lo que centra la atención en los pacientes con diabetes de tipo 2 que previamente no han sido tratados con insulina y reciben tratamiento oral.
	Descripción de las tecnologías	Descripción de las tecnologías disponibles para el control glucémico.
	Correspondencia con la Estrategia regional y nacional	Identificación de la Estrategia nacional para el manejo de enfermedades crónicas, como la diabetes.
	Calidad de la evidencia de la literatura médica	Análisis de toda la evidencia bibliográfica obtenida sobre la base del criterio «PICR», con lo que se evalúa su calidad, exhaustividad y repetibilidad.
	Severe, mild and moderate adverse events	% incidence of adverse events, derived from literature evidence
Seguridad	Acontecimientos adversos graves, leves y moderados	% de incidencia de acontecimientos adversos, procedente de la evidencia de la literatura médica
	Percepción cualitativa del perfil de seguridad	Los profesionales implicados en el análisis rellenaron un cuestionario, empleando una escala de Likert de 7 ítems, de conformidad con los aspectos siguientes: i) desarrollo de acontecimientos adversos; ii) invasividad del procedimiento; iii) seguridad medioambiental; iv) tolerabilidad tecnológica.
Perfil de eficacia/ efectividad	Eficacia	Datos de eficacia, obtenidos de la evidencia de la literatura médica. El estudio AGHATA valora qué porcentaje de pacientes obtiene el éxito terapéutico después de 3 meses de tratamiento.
	Efectividad	Los profesionales implicados en el análisis rellenaron un cuestionario, mediante una escala de Likert de 7 ítems, de conformidad con los aspectos siguientes: i) capacidad de la tecnología de proporcionar un resultado fiable a corto plazo; i) el valor de glucemia proporcionado por la tecnología resulta influido por el cuadro clínico del paciente; y iii) impacto de la tecnología en la evaluación de una nueva pauta terapéutica.
Impacto económico y financiero	Análisis de costes basado en actividades (Activity Based Costing, ABC)	Comparación de los costes del proceso (cuanto menor sea el valor económico, más recomendable será la tecnología), teniendo en cuenta un horizonte temporal de 12 meses.
	Análisis de coste-efectividad (ACE)	Valor de coste-efectividad, calculado como los costes del proceso o el protocolo asistencial divididos por datos de eficacia, obtenidos de la evidencia de la literatura médica.
	Análisis de impacto presupuestario (AIP)	Población destinataria, multiplicada por los costes del proceso o el protocolo asistencial (teniendo en cuenta los costes cesantes o los incrementales, comparando dos situaciones distintas).
Impacto en la equidad	Percepciones sobre aspectos de equidad	Los profesionales implicados en el análisis rellenaron un cuestionario, mediante una escala de Likert de 7 ítems, de conformidad con los aspectos siguientes: i) acceso a la atención a nivel local, ii) mejora de las listas de espera hospitalarias; iii) acceso a atención para personas con protección legal; iv) impacto en la vida de los cuidadores.
Impacto social y ético	Percepciones sociales y éticas	Los profesionales implicados en el análisis rellenaron un cuestionario desde el punto de vista del paciente, mediante una escala de Likert de 7 ítems, para investigar las ventajas para los pacientes en términos de satisfacción y calidad de vida.
Impacto legal	Problemas legales	Los profesionales implicados en el análisis rellenaron un cuestionario, mediante una escala de Likert de 7 ítems, para investigar la correspondencia con las políticas locales y la normativa europea/nacional.
Impacto organizativo	Impacto organizativo cualitativo	Los profesionales implicados en el análisis rellenaron un cuestionario, mediante una escala de Likert de 7 ítems, de conformidad con los aspectos siguientes: i) personal adicional; ii) cursos de formación; iii) reunión para comunicar el cambio debido a la innovación; iv) tiempo de aprendizaje de la tecnología innovadora, teniendo en cuenta un horizonte temporal a corto (12 meses) y largo plazo (36 meses).
	Impacto organizativo cuantitativo	Evaluación de todos los costes cesantes o incrementales de la tecnología innovadora frente a los comparadores, teniendo en cuenta personal adicional, cursos de formación y equipo, espacios o salas adicionales.

La estrategia de ETS propuesta en el presente estudio tiene en cuenta la perspectiva del sistema sanitario italiano. Todas las dimensiones anteriores, obtenidas de EUnetHTA Core Model, se implementaron teniendo en cuenta: i) una revisión bibliográfica sistemática, ii) administración del cuestionario cualitativo rellenado por 15 expertos sanitarios en diabetes de tipo 2 (teniendo en cuenta una escala de Likert de 7 ítems, de -3 a +3) y iii) estrategias cuantitativas, útiles para la evaluación económica del protocolo asistencial y para el análisis del impacto presupuestario.
En particular, 5 expertos analíticos, 1 epidemiólogo, 5 expertos en diabetes, 2 profesionales de un comité de gestión estratégica y 2 miembros de la asociación de pacientes diabéticos intervinieron en la administración del cuestionario cualitativo, excepto para la subdimensión «Calidad de la evidencia de la literatura médica», y llevaron a cabo la evaluación con el apoyo de otros 8 profesionales de distintos ámbitos de experiencia.

4. Resultados

Se presentan los resultados del estudio de conformidad con el marco de ETS implementado en el análisis (Foglia *et al.*, 2017): 1) fase de priorización; 2) evaluación de las dimensiones; y 3) fase de valoración.

4.1. Fase de priorización

Antes de analizar los aspectos anteriores, es importante ver los resultados que se obtuvieron de un ejercicio de priorización previo, que resultan útiles para revelar los aspectos más relevantes. Los evaluadores implicados en el «dictamen» incluían a 15 profesionales, cada uno con un cometido distinto.

Tabla 2 - Proceso de priorización

DIMENSIÓN	PRIORIZACIÓN
Eficacia y efectividad	1
Seguridad	2
Relevancia general	3
Impacto económico y financiero	4
Aspectos de equidad	5
Impacto organizativo	6
Impacto ético y social	7
Impacto legal	8

4.2. Evaluación de las dimensiones

Antes de realizar la revisión bibliográfica, se definió el siguiente criterio «**PICR**» de conformidad con el tema presente: «Control glucémico en pacientes no tratados previamente con insulina» (que reciben tratamiento oral), aquejados de diabetes de tipo 2».

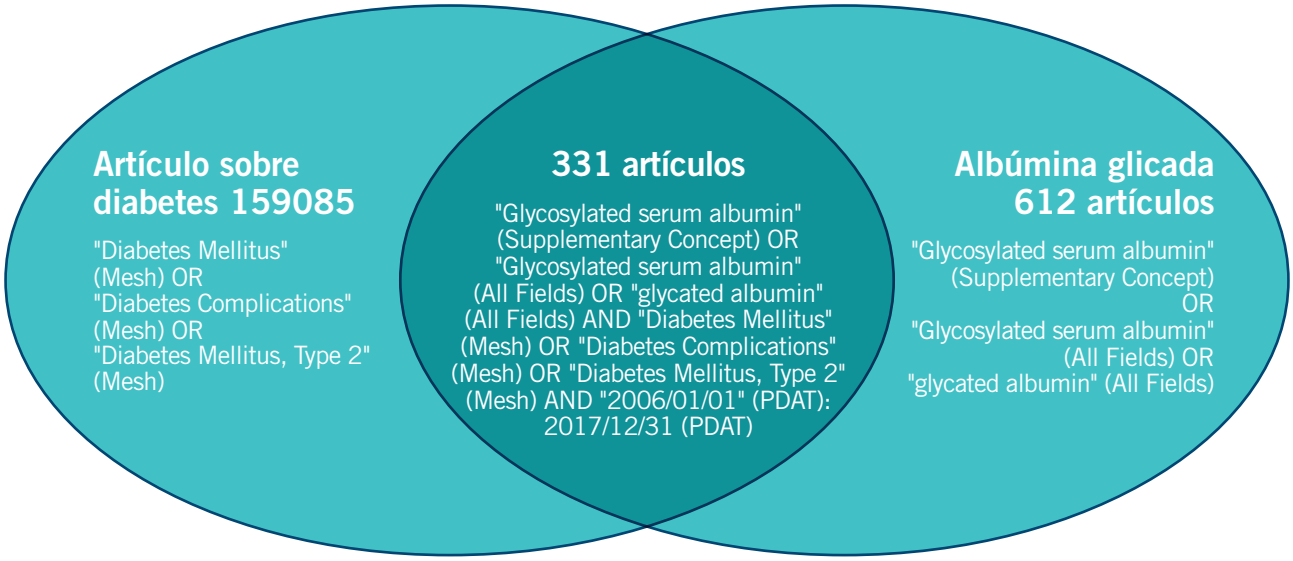
P **pacientes:** Pacientes no tratados previamente con insulina, aquejados de diabetes de tipo 2
I **intervención:** albúmina glicada, como un marcador glucémico innovador además de los instrumentos de monitorización tradicionales (HbA1c/glucosa plasmática en ayuno/PTGO)
C **comparador:** instrumentos de monitorización tradicionales (HbA1c/glucosa plasmática en ayunas/PTGO)
R **resultado**

- Estabilización de la glucemia (criterio principal de valoración)
- Consecución del éxito terapéutico (criterio principal de valoración)
- Incidencia de acontecimientos adversos (criterio secundario de valoración)

De conformidad con el criterio PICR anterior, se realizó una revisión bibliográfica estructurada sistemáticamente, empleando el método de «Revisión bibliográfica estructurada». La revisión sistemática es una metodología específica que «localiza estudios existentes, selecciona y evalúa contribuciones, analiza y sintetiza datos, y describe la evidencia de una forma que permite alcanzar conclusiones razonablemente claras sobre lo que se sabe y lo que no» (Denyer y Tranfield, 2009).

En este sentido, la estrategia de búsqueda incluyó las palabras clave indicadas en la Figura 1. Se utilizaron las bases de datos Pubmed/Medline, Embase y Cochrane.

Figura 1 - Revisión bibliográfica



4.2.1. Relevancia general

Además, se evaluó la relevancia general utilizando una revisión bibliográfica en profundidad, adaptando los resultados obtenidos dentro de las prácticas observadas en el hospital específico implicado en el estudio, y examinando los elementos presentados: i) descripción de la patología; ii) definición de la población destinataria; iii) descripción de las tecnologías; iv) correspondencia con la Estrategia regional/nacional y v) calidad de la evidencia de la literatura médica.

4.2.1.1. Descripción de la patología

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se caracteriza por una hiperglucemia debida a una producción inadecuada de insulina y/o insulinorresistencia, afecta a 382 millones de personas en el mundo, y se calcula que solo en 2013 provocó 5,1 millones de muertes.
Los síntomas habituales incluyen polaquiuria y pérdida de peso inexplicada (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014). Los síntomas también pueden incluir aumento de la sensación de hambre, sensación de cansancio y úlceras que no cicatrizan (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014).
En este sentido, se observó que la diabetes impone una gran carga económica sobre las personas y las familias, los sistemas sanitarios nacionales y los países. El impacto social de esta enfermedad es sistemático. Si no existen una prevención y una atención eficaces, la diabetes resulta difícil de soportar para la comunidad y sus familias.
Este caro síndrome económico y social ha dado lugar a la búsqueda de protocolos organizativos, no solo en términos de asistencia y tratamiento de la patología, sino también de diagnóstico precoz con el momento adecuado para iniciar o modificar el tratamiento antiglucémico oral.

4.2.1.2. Definición de la población destinataria

Como se ha mencionado en la introducción, la diabetes afecta a uno de cada once adultos de la población italiana (IDF, 2015). Además, se calcula que solo el 30 % de los pacientes aquejados de diabetes de tipo 2 (AMD, 2013) recibe tratamiento oral, lo que confirma que los datos locales italianos se ajustan a la evidencia internacional.

Tabla 3 - Población destinataria

Población residente en Italia	60.589.445
Población italiana aquejada de diabetes de tipo 2	4.786.566
Población italiana aquejada de diabetes de tipo 2, que no utiliza insulinoterapia	1.435.970

Sobre la base de la tasa de prevalencia anterior, la población destinataria italiana se compone de 1.435.970 pacientes con diabetes de tipo 2 no tratados previamente con insulina, posiblemente interesados en el uso o en las ventajas relativas a la introducción de una nueva estrategia tecnológica adicional.

4.2.1.3. Descripción de la tecnología

El proyecto AGHATA compara dos paneles distintos de instrumentos de control glucémico. El primero se compone de una prueba de HbA1c, una prueba de GPA y una PTGO, como tecnología estándar. El segundo se plantea la introducción de una prueba de GA como estrategia complementaria empezando por el panel estándar mencionado.

- HbA1c: una prueba que refleja la glucemia media en los últimos 2 a 3 meses. El intervalo ideal para personas con diabetes suele ser inferior al 7 %. Esta prueba también puede utilizarse para diagnosticar la diabetes cuando el nivel de HbA1c es igual o superior al 6,5 %.
- GPA (glucosa plasmática en ayuno): una prueba de glucosa plasmática en ayuno, también conocida como prueba de glucosa en ayuno (PGA), es una prueba que puede utilizarse para ayudar a diagnosticar la diabetes o la prediabetes. Un intervalo de 4 a 5,5 mmol/l (70 a 99 mg/dl) antes de una comida es normal. Unos niveles en ayuno continuos de 5,5 a 7 mmol/l (101-125 mg/dl) son indicativos de una posible prediabetes y es posible que requieran monitorización. 7 mmol/l (126 mg/dl) y valores superiores implican riesgo de diabetes.
- PTGO (prueba de tolerancia a la glucosa oral): una prueba de tolerancia a la glucosa en la que se administra glucosa y después se recogen muestras de sangre para determinar la rapidez con la que se elimina de la sangre. En la versión de la prueba realizada de forma más habitual, una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), se ingiere una dosis estándar de glucosa por vía oral y se comprueban los niveles sanguíneos dos horas después.

Además de los instrumentos de monitorización tradicionales anteriores, la GA es una prueba innovadora, capaz de reflejar la glucemia en las últimas 3 semanas. Los valores de GA no se ven afectados por los cambios en la vida del eritrocito (Kosecki *et al.*, 2005), y la determinación de la GA no se ve influida por la anemia u otras enfermedades que invalidan las determinaciones de HbA1c en el diagnóstico de la diabetes (Furusyo *et al.*, 2013). Además, se ha descrito que la GA actúa como un mejor indicador del control glucémico que la HbA1c en pacientes diabéticos sometidos a diálisis (Peacock *et al.*, 2008; Inaba *et al.*, 2007; Freedman *et al.*, 2010).

4.2.1.4. Correspondencia con la Estrategia regional y nacional

El manejo de un paciente no tratado previamente con insulina aquejado de diabetes de tipo 2 adquiere relevancia debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, con lo que se convierte en una prioridad urgente que debe ser gestionada por el sistema sanitario italiano. Por consiguiente, el ministro de Sanidad italiano ha elaborado recientemente el «Plan nacional de cronicidad» (2016), para el gobierno y la protección de los pacientes que padecen enfermedades crónicas.

La nueva estrategia coloca a la persona/el paciente en el centro del sistema de atención, proporcionando un plan de atención caracterizado por un diagnóstico personalizado y protocolos terapéuticos, lo que complica las cosas al sistema sanitario italiano.

4.2.1.5. Calidad de la evidencia de la literatura médica

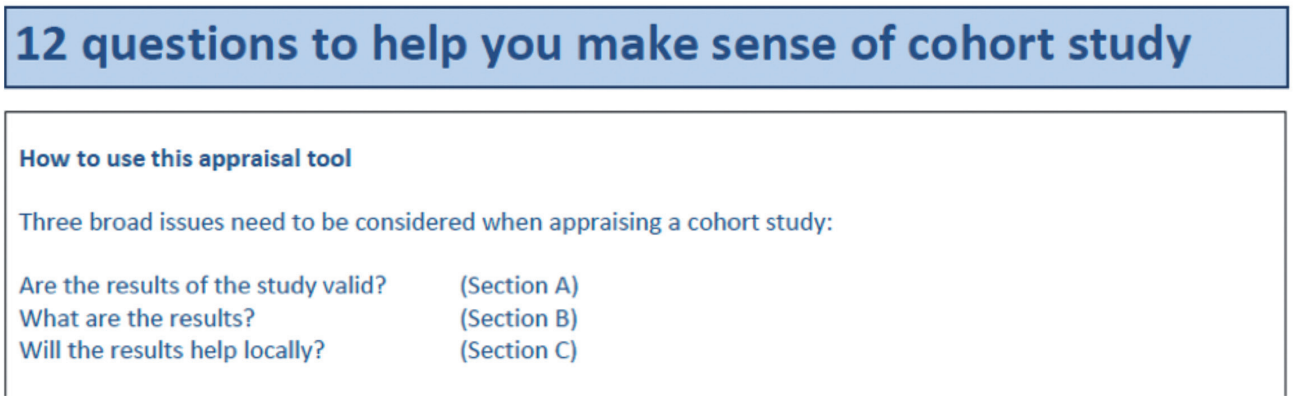
La revisión bibliográfica se realizó de conformidad con el criterio PICR anteriormente indicado. De los 612 artículos que se recuperaron, solo 50 se consideraron representativos del contexto en evaluación, compuestos por pacientes con diabetes de tipo 2 no tratados previamente con insulina, pero que recibían tratamiento oral. De los 50 elementos de evidencia apropiados, solo 5 manuscritos científicos cumplían los criterios de inclusión definidos para la revisión bibliográfica: en particular se analizaron en profundidad 4 estudios observacionales de cohortes y 2 revisiones.
Los criterios de inclusión definidos eran los siguientes:

- Número de pacientes/muestras de sangre en el estudio (>20);
- Factor de impacto de la revista (>1);
- Diseño del estudio y calidad de la afirmación final. Así pues, los artículos seleccionados fueron los siguientes.

1. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of haemoglobin a1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011;57:205-14;
2. Won HK, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Reduction in glycated albumin can predict change in hba1c: Comparison of oral hypoglycemic agent and insulin treatments. Diabet Med 2012;29:74-9;
3. Shima K, Komatsu M, Noma Y, Miya K. Glycated albumin (ga) is more advantageous than haemoglobin a1c for evaluating the efficacy of sitagliptin in achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes. Internal medicine (Tokio, Japón) 2014;53:829-35;
4. Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Prediction of near-future glycated haemoglobin levels using glycated albumin levels before and after treatment for diabetes. J Diabetes Investig 2011;2:304-9.
5. Lu JM, Ji LN, Li YF, Li QM, Lin SS, Lv XF, *et al.* Glycated albumin is superior to glycated haemoglobin for glycemic control assessment at an early stage of diabetes treatment: A multi-centre, prospective study. J Diabetes Complications 2016;30:1609-13;
6. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. Endocr J. 2010;57(9):751-62

Seguidamente se evaluó la evidencia científica anterior desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo. En particular, el análisis cualitativo se realizó a través de la lista de verificación CASP (Figura 2): se pidió a los profesionales que respondieran a las preguntas indicadas a continuación.

Figura 2 - Lista de verificación del Programa de habilidades en lectura crítica (Critical Appraisal Skills Programme, CASP)


12 questions to help you make sense of cohort study

How to use this appraisal tool

Three broad issues need to be considered when appraising a cohort study:

Are the results of the study valid? (Section A)
What are the results? (Section B)
Will the results help locally? (Section C)

La lista de verificación CASP muestra que los resultados de todos los estudios seleccionados para el estudio AGHATA son válidos, y que podrían facilitar significativamente el manejo de los pacientes con diabetes de tipo 2. En general, aparecieron las siguientes consideraciones científicas de cada estudio seleccionado para el análisis y la validación en profundidad, cumpliendo los criterios de inclusión definidos.

1. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of hemoglobin a1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011;57:205-14.

Tipo de diseño del estudio: Revisión

La presente revisión bibliográfica describe la evolución en relación con el uso de HbA1c en la práctica clínica en el tiempo. Por una parte, en la inmensa mayoría de pacientes con diabetes la HbA1c proporciona una medida excelente del control glucémico. Por otra parte, en algunas situaciones los resultados de HbA1c pueden ser poco fiables; se trata de circunstancias que implican factores que podrían interferir con la determinación real de la HbA1c, como ciertas variantes o aditivos de la hemoglobina, así como factores que afectan a la interpretación de los resultados de HbA1c (anemia ferropénica o cualquier enfermedad que altere la vida de los eritrocitos). Los resultados son relevantes y precisos, y se justifican a través de un intervalo de confianza equivalente al 95 %

2. Won HK, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Reduction in glycated albumin can predict change in hba1c: Comparison of oral hypoglycaemic agent and insulin treatments. Diabet Med 2012;29:74-9.

Tipo de diseño del estudio: Estudio observacional de cohortes

Los autores concluyen que un coeficiente de correlación entre el cambio en la albúmina glicada y la HbA1c no resulta afectado por el sexo, la edad, el IMC, la hemoglobina, la creatinina sérica o la albúmina. Además, la reducción de la albúmina glicada 3 semanas después del inicio del tratamiento correspondió a una reducción de HbA1c, en un intervalo de 3 meses después de iniciar el tratamiento hipoglucémico. Los resultados se expresan a través de valores medios ± desviación estándar.

3. Shima K, Komatsu M, Noma Y, Miya K. Glycated albumin (GA) is more advantageous than hemoglobin a1c for evaluating the efficacy of sitagliptin in achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes. Internal medicine (Tokio, Japón) 2014;53:829-35.

Tipo de diseño del estudio: Estudio observacional de cohortes

Los autores identificaron factores que afectan a la calidad de la HbA1c, lo que demuestra la relevancia estratégica de la GA. Se observó una reducción significativa respecto al valor inicial en la HbA1c y la GA en cada periodo de cuatro semanas, hasta el final del experimento ($p < 0,01$). En la semana 4, la reducción porcentual respecto al periodo inicial era significativamente mayor para la GA que la HbA1c (10,8 ± 8,5 % frente a 3,7 ± 4,9 %; $p < 0,05$). En este sentido, se observó que la GA es superior a la HbA1c para la evaluación de la eficacia del tratamiento con sitagliptina en pacientes con diabetes de tipo 2. Los resultados son consistentes, lo que se demuestra a través de su alto nivel de significación.

4. Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Prediction of near-future glycated hemoglobin levels using glycated albumin levels before and after treatment for diabetes. J Diabetes Investig 2011;2:304-9.

Tipo de diseño del estudio: Estudio observacional de cohortes

Los resultados del estudio aportaron indicaciones en referencia a la validación de un algoritmo que puede predecir el valor de la glucohemoglobina en función de los niveles de GA, después de 14 días, en una población consistente en pacientes diabéticos tratados con insulina y/o hipoglucemiantes orales. En este sentido, se observó una correlación sólida y positiva entre la GA predicha y la GA medida en la tercera visita ($R = 0,669$, $p < 0,0001$). De forma similar, se observó una correlación sólida y positiva entre la HbA1c predicha y la HbA1c medida en la tercera visita ($R = 0,795$, $p < 0,0001$).

Mediante la ecuación desarrollada, fue posible predecir los niveles de GA y HbA1c entre 1 y 3 meses después de iniciar el tratamiento de la diabetes. La predicción de los niveles de HbA1c en el futuro próximo empleando niveles de GA en dos puntos sería útil para juzgar la efectividad del tratamiento continuado de la diabetes en una fase precoz. En conclusión, a pesar de la relevancia de los resultados estos no son lo bastante precisos, ya que la desviación estándar es casi del 10 %; es posible que ello se deba al corto periodo de seguimiento (45-49 días).

5. Lu JM, Ji LN, Li YF, Li QM, Lin SS, Lv XF, *et al.* Glycated albumin is superior to glycated hemoglobin for glycemic control assessment at an early stage of diabetes treatment: A multicenter, prospective study. J Diabetes Complications 2016;30:1609-13.

Tipo de diseño del estudio: Estudio observacional de cohortes

El estudio reveló que los cambios en la GA en los días 14, 28 y 91 guardaron una estrecha relación con los cambios en la HbA1c en el día 91. Además, un cambio en la GA en el día 14 guardó relación con la efectividad del tratamiento evaluada mediante HbA1c en el día 91. Por lo tanto, la GA podría ser un marcador útil para evaluar el control glucémico en una fase precoz del nuevo tratamiento de la diabetes, y ayudar a guiar los ajustes en el tratamiento y la terapia. Los resultados se expresan a través de valores medios ± desviación estándar.

6. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. Endocr J. 2010;57(9):751-62

Tipo de diseño del estudio: Revisión

El artículo era una revisión, y se refería a la calidad de la GA como marcador glucémico innovador en comparación con la HbA1c. La GA refleja de forma más precisa los cambios en la glucosa plasmática a corto plazo y también en la glucosa plasmática postprandial. Esta revisión resume las enfermedades y patologías en las que resulta útil la determinación de la GA. Estas incluyen el estado de los cambios en el control glucémico a corto plazo, enfermedades que provocan hiperglucemia postprandial, anemia ferropénica, embarazo, hepatopatía crónica (cirrosis hepática), insuficiencia renal crónica (nefropatía diabética), y hemoglobina variante.

Aparte de la evaluación cualitativa, se pidió a los profesionales que emitieran su opinión sobre la calidad, la exhaustividad y la repetibilidad de la evidencia de la literatura médica, teniendo en cuenta una escala de evaluación a 4 niveles, lo que aporta una puntuación final concisa y sintética respecto a los datos bibliográficos disponibles sobre la tecnología nueva y estándar comparada en la presente evaluación multidimensional.

Tabla 4 - Resultados concisos

	Instrumento tradicional				Instrumento tradicional + GA			
Artículo n.º 1								
Calidad	1	2	3	4	1	2	3	4
Repetibilidad de los resultados	1	2	3	4	1	2	3	4
Exhaustividad	1	2	3	4	1	2	3	4
Valor medio								

Las tablas siguientes muestran los resultados en relación con la calidad, la repetibilidad y la exhaustividad de la evidencia de la literatura médica evaluada en el proyecto AGHATA.

Tabla 5 - Calidad, repetibilidad y exhaustividad de los resultados del estudio

CALIDAD	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA
Artículo n.º 1 (Little *et al.*, 2011)	3,75	N.P.
Artículo n.º 2 (Won et al., 2012)	3,50	3,75
Artículo n.º 3 (Shima *et al.*, 2014)	3,75	3,63
Artículo n.º 4 (Koga *et al.*, 2011)	2,75	2,75
Artículo n.º 5 (Lu *et al.*, 2016)	3,50	3,50
Artículo n.º 6 (Koga y Kasayama *et al.*, 2010)	3,75	3,75
Valor medio	**3,50**	**3,48**
REPETIBILIDAD	**INSTRUMENTOS TRADICIONALES**	**INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA**
Artículo n.º 1 (Little *et al.*, 2011)	3,75	N.P.
Artículo n.º 2 (Won *et al.*, 2012)	3,13	3,38
Artículo n.º 3 (Shima *et al.*, 2014)	3,13	3,00
Artículo n.º 4 (Koga *et al.*, 2011)	2,38	2,50
Artículo n.º 5 (Lu *et al.*, 2016)	3,25	3,38
Artículo n.º 6 (Koga y Kasayama *et al.*, 2010)	3,38	3,50
Valor medio	**3,17**	**3,15**
EXHAUSTIVIDAD	**INSTRUMENTOS TRADICIONALES**	**INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA**
Artículo n.º 1 (Little *et al.*, 2011)	3,75	N.P.
Artículo n.º 2 (Won *et al.*, 2012)	3,50	3,50
Artículo n.º 3 (Shima *et al.*, 2014)	3,50	3,38
Artículo n.º 4 (Koga *et al.*, 2011)	2,50	2,63
Artículo n.º 5 (Lu *et al.*, 2016)	3,25	3,50
Artículo n.º 6 (Koga y Kasayama *et al.*, 2010)	3,25	3,38
Valor medio	**3,29**	**3,28**

En conclusión, puesto que el artículo n.º 1 (Little *et al.*, 2011) era una revisión relativa a la implementación de la HbA1c en la práctica clínica, no se incluyó en la evaluación final de la puntuación. Por lo tanto, la tabla siguiente muestra que las dos tecnologías podrían considerarse intercambiables en la determinación de la calidad general y la pertinencia de la bibliografía disponible sobre el tema.

Tabla 6 - Resultados finales

	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA
Artículo n.º 2 (Won *et al.*, 2012)	3,38	3,54
Artículo n.º 3 (Shima *et al.*, 2014)	3,46	3,33
Artículo n.º 4 (Koga *et al.*, 2011)	2,54	2,63
Artículo n.º 5 (Lu *et al.*, 2016)	3,33	3,46
Artículo n.º 6 (Koga y Kasayama *et al.*, 2010)	3,46	3,54
Total	**3,23**	**3,30**

4.2.2. Seguridad

La identificación de los riesgos y los posibles acontecimientos adversos para los pacientes, en relación con la implementación de varias tecnologías sanitarias, es un aspecto significativo en términos del resultado clínico y también de aspectos económicos. Estos elementos agravan el estado general de los pacientes, cuyo protocolo asistencial se vuelve más complejo; como resultado, también aumenta enormemente el agotamiento de los recursos del sistema.

4.2.2.1. Seguridad basada en la evidencia

En general, las complicaciones a largo plazo de la hiperglucemia incluyen cardiopatía, ictus, retinopatía diabética que puede provocar ceguera, insuficiencia renal y problemas de circulación en las extremidades, que pueden conllevar amputaciones (Inaba *et al.*, 2007). Desde un punto de vista basado en la evidencia, la bibliografía reveló que la introducción de la prueba de GA podría ser un mejor factor pronóstico del riesgo relativo en el desarrollo de complicaciones de la diabetes, en comparación con la implementación de tan solo la HbA1c, en relación con el desarrollo de retinopatía diabética y nefropatía (Nathan *et al.*, 2014; Pan *et al.*, 2014). Además, la GA podría reflejar el control a más corto plazo de la glucemia, y sería útil en pacientes con una patología relacionada con la hemoglobina. Los resultados de DCCT/EDIC y otros estudios (Nathan *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2012; Murea *et al.*, 2012; Song *et al.*, 2012; Xue *et al.*, 2012) revelaron una asociación entre los mayores valores de GA y la presencia de retinopatía diabética, nefropatía y complicaciones cardiovasculares; estos resultados también avalan la utilidad de las determinaciones de GA en el diagnóstico de diabetes.

4.2.2.2. Percepciones profesionales del perfil de seguridad

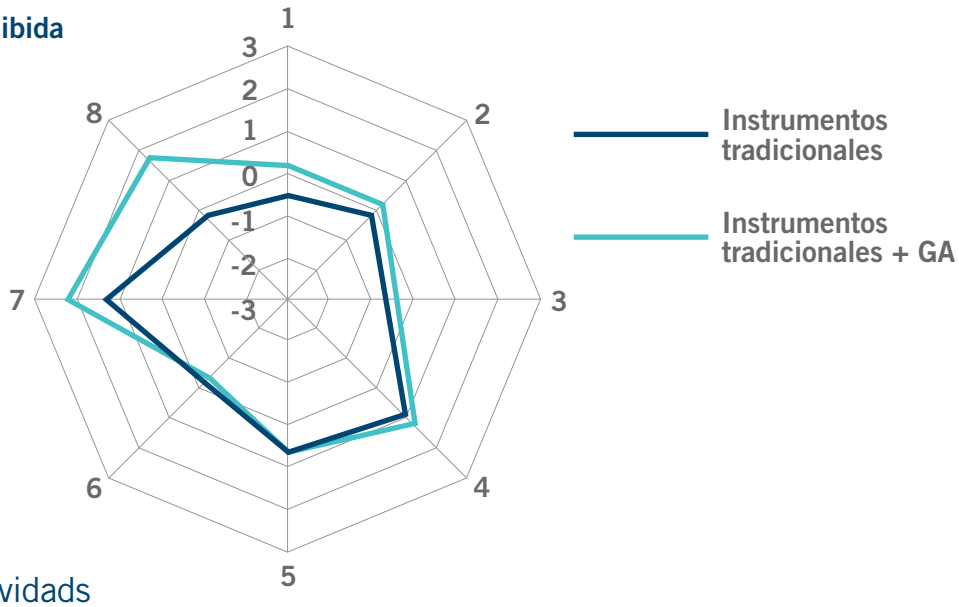
Debido a la falta de bibliografía sobre esta información específica, y a efectos de definir la percepción local de la dimensión de seguridad (en el contexto de Italia), se recogieron datos de seguridad a través de entrevistas específicas con profesionales sanitarios especializados en diabetes, en referencia a sus propias experiencias prácticas. La seguridad percibida se evaluó mediante una escala de Likert de 7 ítems que oscilaba entre un mínimo de -3 (peor impacto) y un máximo de +3 (mejor impacto), teniendo en cuenta los elementos indicados a continuación. 1) Acontecimientos adversos graves; 2) acontecimientos adversos leves y moderados; 3) invasividad; 4) seguridad general; 5) tolerabilidad de la tecnología; 6) riesgo medioambiental, 7) capacidad de la tecnología de evitar complicaciones a largo plazo de la diabetes; y 8) sensibilidad de la tecnología a oscilaciones súbitas de la glucemia media. La introducción de la prueba de GA como una estrategia complementaria se consideraría la tecnología recomendada, en relación con todos los elementos evaluados (0,11 frente a 0,65); en particular, respecto a la capacidad de la GA de evitar las complicaciones a largo plazo de la diabetes (1,30 frente a 2,20), y su sensibilidad a oscilaciones súbitas de la glucemia media (-0,30 frente a 1,70), lo que se ajusta a la evidencia de la literatura médica sobre el tema.

Ambas tecnologías dieron lugar a percepciones negativas en referencia al elemento «riesgo medioambiental», debido a la naturaleza de todos los procedimientos analíticos, que producen una cantidad significativa de residuos con un gran impacto medioambiental.

Tabla 7 - Seguridad percibida

	ID	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTO TRADICIONAL + GA
Acontecimientos adversos graves	1	-0,60	0,10
Acontecimientos adversos leves y moderados	2	-0,30	0,10
Invasividad	3	-0,50	-0,40
Seguridad general	4	0,90	1,20
Tolerabilidad de la tecnología	5	0,60	0,60
Riesgo medioambiental	6	-0,20	-0,30
Capacidad de la tecnología de evitar complicaciones a largo plazo de la diabetes	7	1,30	2,20
Sensibilidad de la tecnología a oscilaciones súbitas de la glucemia media	8	-0,30	1,70
Valor medio		**0,11**	**0,65**

Gráfico 1 - Seguridad percibida



4.2.3. Eficacia y efectividads

4.2.3.1. Eficacia

Se registraron datos de eficacia derivados de la evidencia de la literatura médica disponible sobre el tema y acerca de la «consecución del éxito terapéutico después de 3 meses de tratamiento».

Tabla 8 - Datos de eficacia

	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA
% de pacientes que alcanza el éxito terapéutico después de 3 meses de tratamiento (T3) [diferencia entre valores de marcadores (T1-T0 o T3-T0) > 5 %]	71,6 %	97,0 %
% de pacientes que alcanza el éxito terapéutico después de 3 meses de tratamiento (T3) [diferencia entre valores de marcadores (T1-T0 o T3-T0) > 10%]	25,4%	70,1%

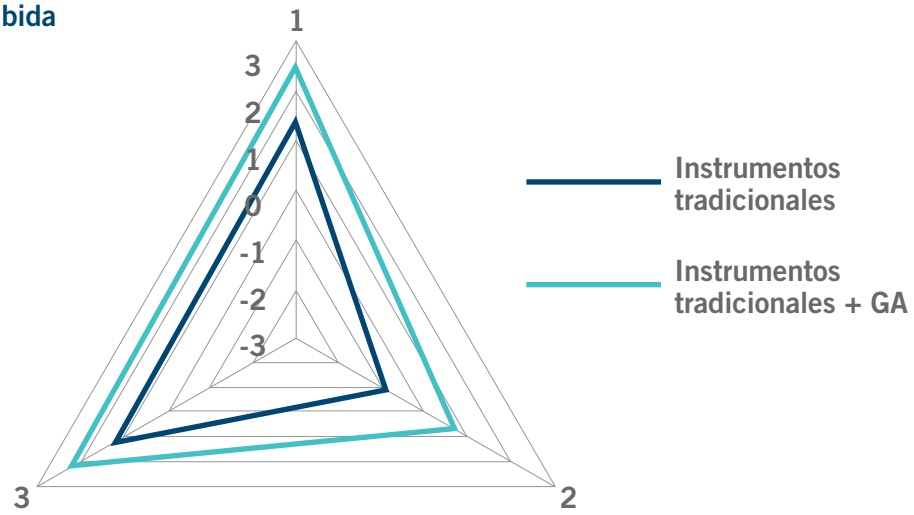
4.2.3.2. Evaluación cualitativa de la dimensión de efectividad

También se investigó la dimensión de efectividad desde el punto de vista de la percepción de efectividad, a través de entrevistas específicas con clínicos relativas a su propia experiencia práctica.
La eficacia percibida se evaluó mediante una escala de Likert de 7 ítems que oscilaba entre un mínimo de -3 (peor impacto) y un máximo de +3 (mejor impacto), en referencia a los ítems indicados a continuación. 1) Capacidad de la tecnología de proporcionar un resultado fiable a corto plazo; 2) el valor de glucemia proporcionado por la tecnología resulta influido por el cuadro clínico del paciente; y 3) impacto de la tecnología en la evaluación de una nueva pauta terapéutica.
Las percepciones manifestadas por los profesionales implicados en el estudio sugerían la superioridad de las pruebas tradicionales más GA, respecto a los instrumentos tradicionales por sí solos. En particular, la introducción de la prueba de GA como una estrategia complementaria se percibió como un factor general de mejora en el manejo global de los pacientes con diabetes de tipo 2 que no reciben insulinoterapia (0,53 frente a 1,80).

Tabla 9 - Efectividad percibida

	ID	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA
Capacidad de la tecnología de proporcionar un resultado fiable a corto plazo	1	1,30	2,50
El cuadro clínico del paciente afecta a la glucemia indicada por la tecnología	2	-0,90	0,70
Impacto de la tecnología en la evaluación de una nueva pauta terapéutica	3	1,20	2,20
Valor medio		**0,53**	**1,80**

Gráfico 2 - Efectividad percibida



4.2.4. Impacto económico y financiero

Para la correcta evaluación de los aspectos económicos y financieros en la práctica clínica, fue necesario analizar y determinar los costes del protocolo asistencial, centrándose en el paciente sometido a control glucémico y teniendo en cuenta un horizonte temporal de 12 meses. La comparación se basó en la evaluación de la situación «ACTUAL» (uso de instrumentos tradicionales exclusivamente), y la situación «FUTURA» (uso de la prueba de GA además del panel tradicional de instrumentos).

También fue necesario definir la coste-efectividad de las dos alternativas estudiadas y el impacto presupuestario, desde la perspectiva del sistema sanitario, para evaluar la implicación económica y financiera global de la introducción de la nueva tecnología.

4.2.4.1. Análisis de costes basado en actividades

La estrategia de análisis de costes basado en actividades (Activity Based Costing, ABC) fue útil para resaltar y definir todos los costes relacionados con cada tecnología utilizada para monitorizar el control glucémico. Se recuperó toda la información necesaria para una correcta evaluación económica teniendo en cuenta datos locales de los hospitales implicados en el análisis relativo al presente estudio.
Cabe señalar que la situación «ACTUAL» y la situación «FUTURA» se estratifican sobre la base del cambio farmacológico que experimentan los pacientes. En este sentido, todos los resultados económicos siguientes tienen en cuenta dos poblaciones distintas:

1. Pacientes que **no han experimentado** un cambio de tratamiento, en un horizonte temporal de 12 meses de tratamiento y monitorización.
2. Pacientes que **han experimentado** un cambio de tratamiento, en un horizonte temporal de 12 meses de tratamiento y monitorización.

A efectos de calcular los costes médicos, se investigan los siguientes elementos de gasto sanitario desde la perspectiva del sistema sanitario nacional.

- Número y tipología de pruebas analíticas/análisis de sangre.
- Número y tipología de procedimientos diagnósticos.
- Número y tipología de visitas a diabetólogos y otras visitas a especialistas.
- Número y tipología de hospitalizaciones.
- Número y tipología de automonitorización de la glucemia.

La información económica se evaluó de conformidad con las Tarifas de reembolso por ingreso hospitalario/ambulatorias, válidas para 2017 y actualizadas a 2018.

La evaluación económica de la situación «ACTUAL» se detalla en la tabla siguiente.

Tabla 10 - Evaluación económica de la situación «ACTUAL» (12 meses)

ELEMENTOS DE GASTO SANITARIO	EVALUACIÓN ECONÓMICA DE UN PACIENTE QUE NO HA EXPERIMENTADO UN CAMBIO DE TRATAMIENTO, DENTRO DE UN HORIZONTE TEMPORAL DE 12 MESES		EVALUACIÓN ECONÓMICA DE UN PACIENTE QUE HA EXPERIMENTADO UN CAMBIO DE TRATAMIENTO, DENTRO DE UN HORIZONTE TEMPORAL DE 12 MESES	
	VALOR ECONÓMICO	%	VALOR ECONÓMICO	%
Pruebas analíticas	68,67 €	31,89 %	74,08 €	26,66 %
Visitas al especialista	55,99 €	26,00 %	68,59 €	24,68 %
Procedimientos diagnósticos	18,66 €	8,67 %	20,01 €	7,20 %
Automonitorización de la glucemia	72,00 €	33,44 %	115,20 €	41,46 %
Coste médico del manejo anual	**215,31** €	**100,00%**	**277,88** €	**100,00%**

Una revisión bibliográfica (Shima *et al.*, 2014) reveló que la introducción de la prueba de GA incrementaría el número de pacientes que alcanzan el éxito terapéutico después de 3 meses de tratamiento (97,0 % frente a 71,6 % o 70,1 % frente a 25,4 %, en función de la diferencia entre valores de marcadores, si equivalen al 5 % o el 10 %; véase la Tabla 7).

Por lo tanto, se constató que en la situación «ACTUAL» el 28 % o el 74 % de los pacientes se sometieron a un cambio terapéutico (dependiente de la diferencia entre valores de marcadores). Según esta consideración, se evaluó el coste medio ponderado relativo a pacientes con diabetes de tipo 2, equivalente a 233,08 € (si se modifica el tratamiento farmacológico en el 28 % de los pacientes), y equivalente a 261,99 € (si se modifica el tratamiento farmacológico en el 74 % de los pacientes).

La evaluación económica del escenario «FUTURO» tuvo en cuenta los siguientes elementos sanitarios adicionales:

- realización del mismo número de pruebas de GA que la prueba de HbA1C, para pacientes que no han experimentado un cambio de tratamiento, dentro de un horizonte temporal de 12 meses;
- realización de una prueba de GA adicional respecto al número de pruebas de HbA1C, para pacientes que han experimentado un cambio de tratamiento, dentro de un horizonte temporal de 12 meses.

En este sentido, teniendo en cuenta un coste de la prueba de GA equivalente a 7,41 € (valor modal relacionado con las Tarifas nacionales de reembolso ambulatorio de la HbA1c), en la tabla siguiente se muestra la evaluación económica de la situación «FUTURA».

Tabla 11 - Evaluación económica de la situación «FUTURA» (12 meses)

ELEMENTOS DE GASTO SANITARIO	EVALUACIÓN ECONÓMICA DE UN PACIENTE QUE NO HA EXPERIMENTADO UN CAMBIO DE TRATAMIENTO, DENTRO DE UN HORIZONTE TEMPORAL DE 12 MESES		EVALUACIÓN ECONÓMICA DE UN PACIENTE QUE HA EXPERIMENTADO UN CAMBIO DE TRATAMIENTO, DENTRO DE UN HORIZONTE TEMPORAL DE 12 MESES	
	VALOR ECONÓMICO	%	VALOR ECONÓMICO	%
Pruebas analíticas	79,92 €	35,27 %	96,70 €	32,18 %
Visitas al especialista	55,99 €	24,71 %	68,59 €	22,83 %
Procedimientos diagnósticos	18,66 €	8,24 %	20,01 €	6,66 %
Automonitorización de la glucemia	72,00 €	31,78 %	115,20 €	38,34 %
Coste médico del manejo anual	**226,56** €	**100,00%**	**300,50** €	**100,00%**

Gracias a la introducción de la prueba de GA sería posible evaluar antes los efectos del tratamiento hipoglucemiante administrado a pacientes diabéticos, lo que permitiría prever la definición de la mejor pauta terapéutica para garantizar un control glucémico apropiado.
Dentro de la situación «FUTURA», el 3 % o el 29,9 % de los pacientes experimentaron un cambio terapéutico (dependiente de las diferencias entre valores de marcadores, como describen en la bibliografía Shima y colaboradores). Por consiguiente, el coste medio ponderado en relación con la situación «FUTURA» equivale a 230,61 € (si se modifica el tratamiento farmacológico en el 3 % de los pacientes), y a 249,99 € (si se modifica el tratamiento farmacológico en el 29,9 % de los pacientes).

4.2.4.2. Análisis de coste-efectividad

Otra metodología aplicada para comparar las dos tecnologías fue el análisis de coste-efectividad (ACE), una evaluación económica en la que se comparan los costes de procedimientos alternativos mediante criterios de valoración expresados en unidades naturales.
Para implementar el ACE fue necesario disponer de medidas de efectividad adecuadas, dado que ello expresa los beneficios sanitarios en términos simples como años de vida ganados.

El análisis de coste-efectividad demostró que el innovador protocolo asistencial sería la tecnología recomendable (VCE: 225,53 frente a 237,74 o VCE: 1.031,45 frente a 356,62).

Tabla 12 - Análisis de coste-efectividad

DIFERENCIA ENTRE VALORES DE MARCADORES (T1-T0 O T3-T0) >5 %		
	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA
Coste medio ponderado	233,08 €	230,61 €
Eficacia	71,60 %	97,00 %
VCE: valor de coste-efectividad	325,53	237,74
DIFERENCIA ENTRE VALORES DE MARCADORES (T1-T0 O T3-T0) >10%		
	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA
Coste medio ponderado	261,99 €	249,99 €
Eficacia	25,40 %	70,10 %
VCE: valor de coste-efectividad	1.031,45	356,62

4.2.4.3. Análisis de impacto presupuestario

Para completar la dimensión económica y financiera, se implementó un Análisis de impacto presupuestario (AIP) para predecir las consecuencias económicas y financieras de la adopción y la difusión de una nueva tecnología en un sistema sanitario con recursos finitos.

Mientras que un ACE evalúa tanto los costes como los resultados de las tecnologías alternativas en un horizonte temporal especificado, a efectos de calcular su eficiencia económica, un AIP se basa en su asequibilidad.

Se comparó la «situación inicial» («ACTUAL»), en la que se trató a todos los pacientes italianos con instrumentos de control glucémico estándar, con la «situación innovadora» («FUTURA»), en la que se añade la introducción de la prueba de GA, asumiendo la perspectiva del sistema sanitario y considerando un horizonte temporal de 12 meses.

A tenor de la evaluación económica mencionada anteriormente así como el porcentaje de pacientes que experimentan un cambio de tratamiento (véase el Capítulo 4.2.3.1), la introducción de la prueba de GA conllevaría que menos pacientes requirieran un cambio de tratamiento (-89,44 %), con una ventaja económica del -1,06 % (12 meses). En términos absolutos, el sistema sanitario italiano podría ahorrarse entre un mínimo de -3.551.275 € y un máximo de -17.228.961 €, en relación con el manejo apropiado de 1.435.970 pacientes con diabetes de tipo 2 que no han recibido tratamiento previo con insulina y reciben tratamiento oral.

Cabe señalar que la inversión relacionada con el marcador glucémico innovador ya podría absorberse en el año siguiente a su introducción, lo que conllevaría una ventaja económica debido a la optimización del protocolo asistencial del paciente.

A corto plazo podrían compensarse los costes relacionados con la inversión en el presupuesto analítico, gracias a la contribución de la desinversión en los costes directos relacionados con el protocolo asistencial.

Tabla 13 - Análisis de impacto presupuestario

DIFERENCIA ENTRE VALORES DE MARCADORES (T1-T0 O T3-T0) >5 %		
SITUACIÓN INICIAL (ACTUAL)	**POBLACIÓN**	**COSTE**
- sin cambio	1.028.154	221.373.233,05 €
- cambio	407.815	113.324.686,33 €
Situación inicial total		**334.697.919,38** €
SITUACIÓN INNOVADORA (FUTURA)	**POBLACIÓN**	**COSTE**
- sin cambio	1.392.891	318.201.308,64 €
- cambio	43.079	12.945.335,91 €
Situación innovadora total		**331.146.644,54** €
Diferencia (€)	**-364.736**	**-3.551.275** €
Diferencia (%)	**-89,44 %**	**-1,06 %**

DIFERENCIA ENTRE VALORES DE MARCADORES (T1-T0 O T3-T0) >10%		
SITUACIÓN INICIAL (ACTUAL)	**POBLACIÓN**	**COSTE**
- sin cambio	364.736	78.531.845,24 €
- cambio	1.071.233	297.676.816,92 €
Situación inicial total		**376.208.662,16** €
SITUACIÓN INNOVADORA (FUTURA)	**POBLACIÓN**	**COSTE**
- sin cambio	1.006.615	229.957.852,94 €
- cambio	429.355	129.021.847,86 €
Innovadora		**358.979.700,80** €
Diferencia (€)	**-641.879**	**-17.228.961** €
Diferencia (%)	**-59,92%**	**-4,58%**

4.2.5. Impacto en la equidad

Se investigó el impacto en la equidad mediante cuestionarios específicos, rellenados por todos los clínicos implicados en el estudio, de conformidad con los ítems de EUnetHTA Core Model, y asumiendo el punto de vista de los pacientes. Las dimensiones investigadas para el análisis de los aspectos de equidad fueron: 1) acceso a atención a nivel local; 2) acceso a atención por parte de una persona con protección legal; 3) impacto en las listas de espera hospitalarias; 4) generación de migraciones por cuestiones sanitarias; 5) existencia de factores que limitan el uso de la tecnología por parte de un grupo de pacientes; 6) el grado de disposición a pagar de los pacientes podría modificar la accesibilidad a la tecnología; 7) nivel de injusticia de la tecnología; y 8) las creencias culturales, morales y religiosas de los pacientes podrían modificar la accesibilidad a la tecnología.

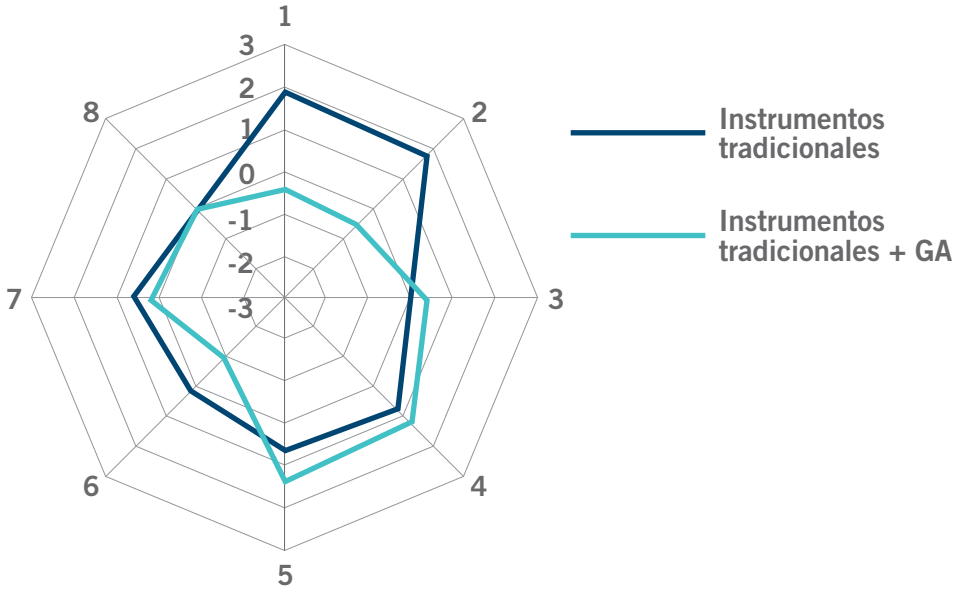
Desde el punto de vista de equidad, se observó que los instrumentos tradicionales podrían considerarse la tecnología recomendable (0,72 frente a 0,13). Esta consideración podría justificarse a través de las percepciones de bajo nivel resultantes de la accesibilidad limitada a la GA (-0,42 frente a 1,83), ya que la tecnología innovadora todavía no se ha utilizado e implementado en los laboratorios nacionales.

En este caso cabe señalar el mayor valor, favorable a la prueba de GA, en referencia al ítem «Existencia de factores que limitan el uso de la tecnología para un grupo de pacientes» (1,33 frente a 0,67). Ello se debe a que los valores de GA no se ven afectados por los cambios en la vida del eritrocito (Kosecki *et al.*, 2005), y la determinación de la GA no se ve influida por la anemia u otras enfermedades que invalidan las determinaciones de HbA1c en el diagnóstico de la diabetes (Furusyo *et al.*, 2013; Gram-Hansen *et al.*, 1990; Coban *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2010; Church *et al.*, 2014).

Tabla 14 - Impacto en la equidad

	ID	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA
Acceso a atención a nivel local	1	1,83	-0,42
Acceso a atención por parte de una persona con protección legal	2	1,75	-0,58
Impacto en las listas de espera hospitalarias	3	0,08	0,33
Generación de migraciones por cuestiones sanitarias	4	0,75	1,17
Existencia de factores que limitan el uso de la tecnología por parte de un grupo de pacientes	5	0,67	1,33
El grado de disposición a pagar de los pacientes podría modificar la accesibilidad a la tecnología	6	0,08	-1,00
Nivel de impacto negativo de la tecnología	7	0,58	0,17
Las creencias culturales, morales y religiosas de los pacientes podrían modificar la accesibilidad a la tecnología	8	0,00	0,00
Valor medio		**0,72**	**0,13**

Tabla 3 - Impacto en la equidad



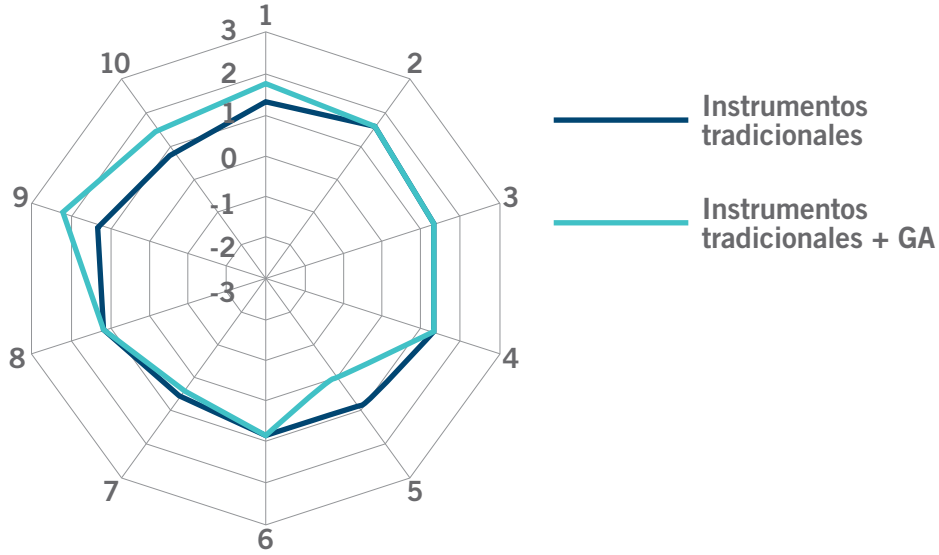
4.2.6. Impacto social y ético

Respecto al impacto social y ético, los clínicos declararon que los pacientes experimentarían un impacto positivo gracias al uso de la nueva tecnología (1,20 frente a 1,12).

Tabla 15 - Percepción cualitativa del impacto ético y social

ÍTEM	ID	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTO TRADICIONAL + GA
Capacidad de la tecnología de proteger la autonomía de los pacientes	1	1,33	1,75
Protección de los derechos humanos	2	1,58	1,58
Capacidad de la tecnología de proteger la integridad de los pacientes	3	1,42	1,42
Capacidad de la tecnología de proteger la dignidad de los pacientes	4	1,33	1,33
El uso de la tecnología garantiza los valores sociales y la disposición a pagar del paciente	5	0,83	0,00
Capacidad de la tecnología de proteger las creencias religiosas de los pacientes	6	0,75	0,75
Impacto del procedimiento en los costes sociales	7	0,67	0,50
Los pacientes y ciudadanos pueden tener un buen nivel de comprensión de la tecnología	8	1,08	1,00
Impacto de la tecnología en la calidad de vida percibida del paciente	9	1,33	2,17
Impacto de la tecnología en la vida y la percepción del cuidador.	10	0,83	1,50
Valor medio		**1,12**	**1,20**

Gráfico 4 - Percepción cualitativa del impacto ético y social



Cabe señalar que la prueba de GA mejoraría la calidad de vida de los pacientes (1,33 frente a 2,17) y los cuidadores (0,83 frente a 1,50), debido a una mejor monitorización del control glucémico y un menor riesgo relativo de desarrollar complicaciones y acontecimientos adversos por diabetes.

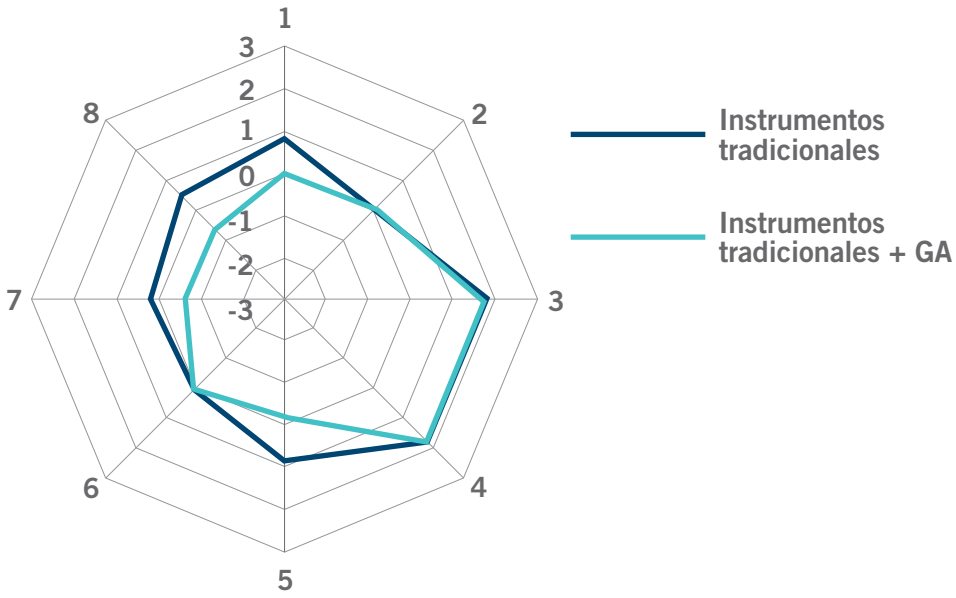
4.2.7 Dimensión legal

El impacto legal es útil para la investigación de la correspondencia dentro de las políticas locales y la normativa nacional/europea.
Un análisis de las implicaciones legales reflejó que las dos tecnologías sometidas a evaluación podían considerarse intercambiables, en referencia a su medición. Se requieren más esfuerzos en referencia a la regulación de la adquisición de GA.

Tabla 16 - Impacto legal

	ID	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA
Nivel de permiso de la tecnología	1	0,80	0,10
Necesidad de registrar la tecnología	2	0,00	0,00
Cumplimiento de los requisitos de seguridad	3	1,80	1,70
Garantías de producción	4	1,80	1,80
Control de precios	5	0,90	-0,20
Infracción de derechos de propiedad intelectual	6	0,00	0,10
Necesidad de regular la adquisición de tecnología	7	0,20	-0,60
La legislación cubre la regulación de la tecnología para todas las categorías de pacientes	8	0,50	-0,60
Valor medio		**0,75**	**0,29**

Gráfico 5 - Impacto legal



Al centrar la atención en la tecnología innovadora, el resultado fue que el manual de uso podía considerarse completo y exhaustivo. Además, la prueba de GA recibió la marca CE en diciembre de 2015 para ILab Systems, y en diciembre de 2016 para todos los demás sistemas.

4.2.8. Impacto organizativo

La evaluación del cambio organizativo resultante de la comparación de varias tecnologías alternativas que podrían modificar la estructura y los procedimientos hospitalarios, en términos de calidad (percepción y aceptación) y en términos de cantidad (recursos humanos, formación, adecuación estructural e instrumental e inversiones relacionadas). Se considera que ambos aspectos son elementos fundamentales para comprender el impacto real de cambiar de una tecnología o procedimiento a otros alternativos. Por lo tanto, el objetivo del impacto organizativo consistió en definir la percepción de los clínicos implicados en el nuevo procedimiento, y en cuantificar toda la inversión necesaria en caso de que se produjeran cambios organizativos. Al analizar esta dimensión, se centró la atención en los procesos hospitalarios relacionados con las pruebas analíticas realizadas, y las actividades ambulatorias dedicadas a la monitorización de los pacientes con diabetes de tipo 2.

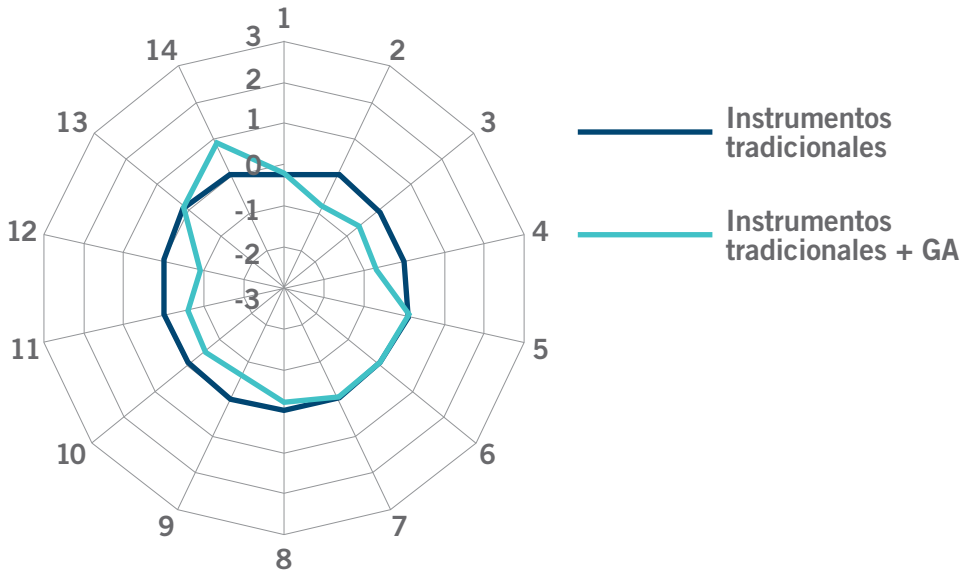
4.2.8.1. Impacto organizativo cualitativo

El impacto organizativo cualitativo tiene un papel de planificación estratégica a medio/largo plazo; en este caso, los profesionales implicados en el estudio rellenaron un cuestionario específico que valora sus percepciones, teniendo en cuenta un horizonte temporal de 12 y 36 meses.
A corto plazo (12 meses), el uso de la prueba de GA obtuvo una menor puntuación que el comparador, ya que requirió inversiones adicionales en cursos de formación para todos aquellos que intervinieron en el procedimiento (-0,80 frente a 0,10). Un componente adicional que afecta significativamente a la organización pareció ser la adquisición del nuevo equipo (-0,20 frente a 0,00), así como la actualización del equipo actualmente en uso (-0,50 frente a 0,00). No obstante, la implementación y la adopción en la práctica clínica de la GA permitirían una mejora del protocolo asistencial del paciente (0,90 frente a 0,10).

Tabla 17 - Percepción cualitativa del impacto organizativo (horizonte temporal de 12 meses)

	ID	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA
Personal adicional	1	-0,20	-0,20
Curso de formación para los profesionales sanitarios a cargo de pacientes con diabetes de tipo 2	2	0,10	-0,80
Formación de pacientes y cuidadores	3	-0,10	-0,70
Reuniones hospitalarias	4	-0,10	-0,80
Curva de aprendizaje	5	0,10	0,20
Espacio en sala adicional	6	0,00	0,00
Mobiliario adicional	7	0,00	0,00
Equipo adicional	8	0,00	-0,20
Actualización de equipo	9	0,00	-0,50
Compra de equipo	10	-0,10	-0,50
Impacto de la tecnología en los procesos internos	11	0,00	-0,50
Impacto de la tecnología en los procesos de compra	12	-0,10	-0,90
Impacto de la tecnología en los procesos hospitalarios	13	0,10	0,20
Impacto de la tecnología en el protocolo asistencial del paciente	14	0,10	0,90
Valor medio		**-0,01**	**-0,27**

Gráfico 6 - Percepción cualitativa del impacto organizativo (horizonte temporal de 12 meses)

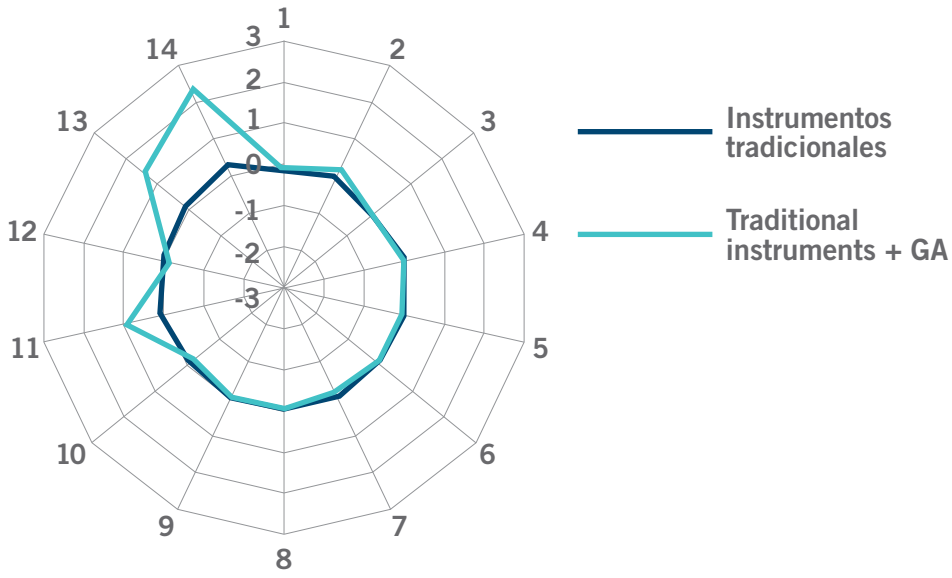


En un periodo de 36 meses a partir de la penetración en el mercado, se redujeron los inconvenientes anteriores: los profesionales sanitarios, al haber adquirido competencia en el uso de la tecnología innovadora, ya no tenían que asistir a cursos de formación.
En este sentido, se desprende que la tecnología innovadora puede considerarse la tecnología más recomendable desde un punto de vista organizativo, con un valor medio de 0,30.

Tabla 18 - Percepción cualitativa del impacto organizativo (horizonte temporal de 36 meses)

	ID	INSTRUMENTOS TRADICIONALES	INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA
Personal adicional	1	0,00	0,00
Curso de formación para los profesionales sanitarios a cargo de pacientes con diabetes de tipo 2	2	0,00	0,20
Formación de pacientes y cuidadores	3	-0,20	-0,20
Reuniones hospitalarias	4	0,00	0,00
Curva de aprendizaje	5	0,00	-0,10
Espacio en sala adicional	6	0,00	0,00
Mobiliario adicional	7	0,00	0,00
Equipo adicional	8	0,00	0,00
Actualización de equipo	9	0,00	-0,10
Compra de equipo	10	0,00	-0,10
Impacto de la tecnología en los procesos internos	11	0,10	0,90
Impacto de la tecnología en los procesos de compra	12	0,00	-0,10
Impacto de la tecnología en los procesos hospitalarios	13	0,10	1,40
Impacto de la tecnología en el protocolo asistencial del paciente	14	0,20	2,30
Media		**0,01**	**0,30**

Gráfico 7 - Percepción cualitativa del impacto organizativo (horizonte temporal de 36 meses)



4.2.8.2. Impacto organizativo cuantitativo

La evaluación del impacto organizativo cuantitativo, suponiendo un horizonte temporal de 12 meses, confirmó las percepciones de los profesionales.

- Se constató la necesidad de organizar cursos de formación específicos dedicados a personas implicadas directamente en el uso de GA, de una duración mínima de 60 minutos y con una reunión de refuerzo después de 6 meses a partir de la adquisición de la prueba de GA en la práctica clínica.
- La introducción de la prueba de GA no implica costes adicionales para el departamento de análisis clínicos: el fabricante que suministra el kit lo hace con vistas a que pueda utilizar esta prueba con el equipo existente;
- La introducción de la prueba de GA está relacionada con la necesidad de introducir un nuevo método («contexto»), de modo que el equipo ya utilizado en la práctica clínica pueda leer los resultados de la prueba de GA: esto implica la intervención de un técnico de la empresa fabricante, con un tiempo de inactividad simultáneo de unos 60 minutos.

4.3. Fase de valoración

La fase final del análisis requirió la implementación de una estrategia de decisión multicriterio, para definir una puntuación final útil para una valoración de toma de decisiones basada en la evidencia (Thokala *et al.*, 2012; Thokala *et al.*, 2016). Después de un cuidadoso análisis de los resultados, cinco evaluadores (distintos de los que realizaron la priorización y la evaluación) asignaron a cada dimensión y subdimensión una calificación en cuatro niveles (de un mínimo de 0 a un máximo de 4).

En particular, para un correcto desarrollo del ADMC eran necesarias las siguientes actividades:

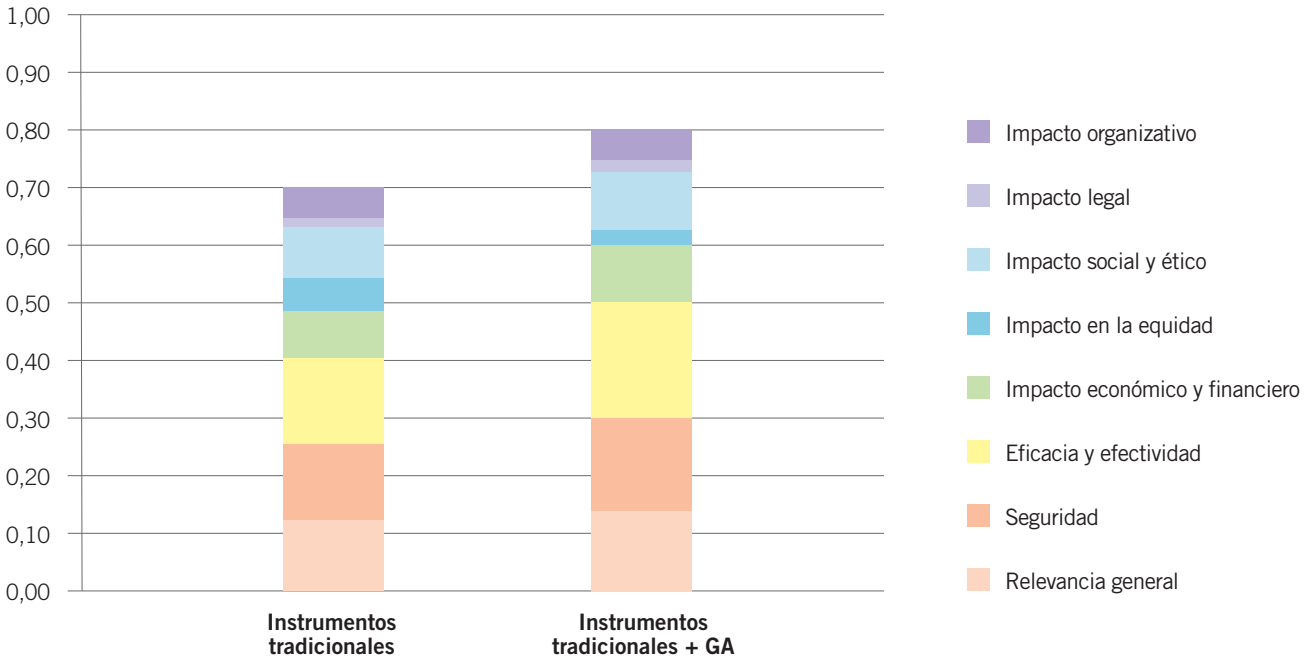
1. normalización de la priorización proporcionada por los 15 evaluadores;
2. atribución de una puntuación, teniendo en cuenta una escala de evaluación de 5 niveles, para cada subcriterio investigado como se menciona en la Tabla 1 de la Sección 3 «Materiales y métodos»;
3. identificación del valor final de cada dimensión, a través de la agregación de todas las puntuaciones atribuidas a los subcriterios relacionados con la dimensión específica, y la estandarización subsiguiente del valor final (en concreto, la puntuación media obtenida de la agregación de los subcriterios se dividió por 4, que es la máxima puntuación atribuible);

4. identificación de la puntuación final para dimensiones, obtenida multiplicando la puntuación normalizada calculada para cada dimensión por el valor normalizado de prioridad;
5. suma de todas las puntuaciones finales obtenidas durante la realización del paso 4 anterior, lo que define la puntuación final para ambas tecnologías sometidas a evaluación: cuanto mayor sea la puntuación obtenida, más recomendable será la tecnología.

Tabla 19 - Resultados del análisis de decisión multicriterio

	INSTRUMENTOS TRADICIONALES			INSTRUMENTOS TRADICIONALES + GA		
	PUNTUACIÓN NORMALIZADA			PUNTUACIÓN NORMALIZADA		
Dimensiones	**Priorización normalizada**	**Dimensión estandarizada**	**Puntuación final**	**Priorización normalizada**	**Dimensión estandarizada**	**Puntuación final**
Relevancia general	0,17	0,74	0,12	0,17	0,82	0,14
Seguridad	0,19	0,68	0,13	0,19	0,83	0,16
Eficacia	0,22	0,68	0,15	0,22	0,93	0,21
Impacto económico y financiero	0,14	0,58	0,08	0,14	0,72	0,10
Impacto en la equidad	0,08	0,70	0,06	0,08	0,30	0,03
Impacto social y ético	0,11	0,83	0,09	0,11	0,93	0,10
Impacto legal	0,03	0,50	0,01	0,03	0,55	0,02
Impacto organizativo	0,08	0,63	0,05	0,08	0,68	0,06
TOTAL			**0,70**			**0,80**

Gráfico 8 - Resultados del análisis de decisión multicriterio



5. Conclusiones

Los resultados del estudio muestran que la introducción de GA además de los instrumentos tradicionales para el control glucémico puede considerarse una alternativa tecnológica válida en el contexto específico de los pacientes con diabetes de tipo 2 (valor final: 0,80 frente a 0,70).

Las ventajas relevantes de la GA radican en: i) la dimensión de seguridad; ii) la eficacia/efectividad; iii) el impacto social, así como la capacidad de utilizar la GA para el control glucémico, en pacientes aquejados de anemia u otras enfermedades que invalidan las determinaciones de HbA1c en la diabetes.

Desde una perspectiva de eficacia/efectividad y seguridad, se observó superioridad de la GA respecto a la implementación de instrumentos tradicionales por sí solos y, teniendo en cuenta la revisión bibliográfica y las percepciones de los profesionales, la implementación de la GA podría reducir el riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes (tales como retinopatía diabética, nefropatía y problemas cardiovasculares), e incrementar el número de pacientes que alcanzan el éxito terapéutico, con una reducción subsiguiente de los pacientes que necesitan un cambio terapéutico, lo que también conlleva un beneficio económico relacionado con el manejo de los pacientes con diabetes de tipo 2.

Las consideraciones anteriores también afectan al perfil ético y social, al analizar el punto de vista del paciente: de hecho, se observó que la GA mejoraría la calidad de vida tanto de los pacientes como los cuidadores, ya que guardaba relación con una mejor monitorización de la glucemia y un menor riesgo de complicaciones. Desde un punto de vista económico y organizativo, se requieren menos inversiones para la adquisición y la implementación subsiguiente del nuevo marcador glucémico en la práctica clínica.

El análisis de impacto presupuestario realizado también reveló que la inversión para la introducción de la GA podría absorberse en el año siguiente a su introducción, lo que también conllevaría ventajas económicas relacionadas con la optimización del protocolo asistencial de los pacientes no tratados previamente con insulina, aquejados de diabetes de tipo 2 y que reciben tratamiento oral. Por lo tanto, estas ventajas económicas podrían oscilar entre un mínimo del -1,06 % (-3.551.275 €) y un máximo del -4,58 % (-17.228.961 €), estrictamente en función del número de pacientes que requieren un cambio terapéutico.

En conclusión, los resultados demuestran la relevancia estratégica relativa a la introducción de la GA en la práctica clínica italiana, su viabilidad y sostenibilidad económica, y también los potenciales de mejora del protocolo asistencial.

El resultado final y conciso obtenido de la fase de valoración confirma el impacto favorable de ambas tecnologías, lo que confiere una ventaja en caso de utilizar instrumentos tradicionales en combinación con GA.

References

Church D, Simmons D. More evidence of the problems of using HbA1c for diagnosing diabetes? The known knowns, the known unknowns and the unknown unknowns. J Intern Med. 2014 Aug;276(2):171-3

Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. Acta Haematol. 2004;112(3):126-8.

DRP/I/XVII/246/15 Disegno di Legge recante Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di Stabilità, 2016).

UNetHTA, The HTA Core Model, Version 3.0, Gennaio 2016. Disponibile online su: http://eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/HTACoreModel3.0.pdf

Freedman BI, Shihabi ZK, Andries L, Cardona CY, Peacock TP, Byers JR, et al. Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. American journal of nephrology. 2010;31(5):375–9

Furusyo N, Hayashi J. Glycated albumin and diabetes mellitus. Biochimica et biophysica acta. 2013;1830(12):5509–14

Gram-Hansen P1, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron- and vitamin B12 deficiency. J Intern Med. 1990 Feb;227(2):133-6.

Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, Okamura M, Okada S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y; Osaka CKD Expert Research Group. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. J Am Soc Nephrol. 2007 Mar;18(3):896-903

Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control Diabetes Investig 2011;2:304-309

Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Prediction of near-future glycated hemoglobin levels using glycated albumin levels before and after treatment for diabetes. J Diabetes Investig 2011;2:304-9.

Kosecki SM, Rodgers PT, Adams MB. Glycemic monitoring in diabetics with sickle cell plus beta-thalassemia hemoglobinopathy. The Annals of pharmacotherapy. 2005;39(9):1557–60.

Li ZL, Liu JC, Liu SB, Li XQ, Yi DH, Zhao MG. Improvement of vascular function by acute and chronic treatment with the GPR30 agonist G1 in experimental diabetes mellitus. PloS one. 2012;7(6)

Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of hemoglobin a1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011;57:205-14.

Lu JM, Ji LN, Li YF, Li QM, Lin SS, Lv XF, et al. Glycated albumin is superior to glycated hemoglobin for glycemic control assessment at an early stage of diabetes treatment: A multicenter, prospective study. J Diabetes Complications 2016;30:1609-13.

Ma X, Shen Y, Hu X, et al. Associations of glycated haemoglobin A1c and glycated albumin with subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese population with impaired glucose regulation. Clin Exp Pharmacol Physiol 2015;42:582-7.

Ministero della Salute. Direzione Generale della Programmazione sanitaria. "piano Sanitario Nazionale della Cronicità". available at: http://www.sanita24.ilsole24ore.com/pdf2010/Editrice/ILSOLE24ORE/QUOTIDIANO_SANITA/Online/_Oggetti_Correlati/Documenti/2016/05/18/PIANO_CRONICITA.pdf?uuid=ADS5DwJ.

Murea M, Moran T, Russell GB, Shihabi ZK, Byers JR, Andries L, et al. Glycated albumin, not hemoglobin A1c, predicts cardiovascular hospitalization and length of stay in diabetic patients on dialysis. American journal of nephrology. 2012;36(5):488–96

Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM, Group DER. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. Diabetes. 2014;63(1):282–90

Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. Kidney international. 2008;73(9):1062–8

Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:279-88.

Shima K, Komatsu M, Noma Y, Miya K. Glycated albumin (ga) is more advantageous than hemoglobin a1c for evaluating the efficacy of sitagliptin in achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes. Internal medicine (Tokyo, Japan) 2014;53:829-35.

Song SO, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Serum glycated albumin predicts the progression of carotid arterial atherosclerosis. Atherosclerosis. 2012;225(2):450–5

Won HK, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Reduction in glycated albumin can predict change in hba1c: Comparison of oral hypoglycaemic agent and insulin treatments. Diabet Med 2012;29:74-9.

Xue Y, Sheng Y, Dai H, Cao H, Liu Z, Li Z. Risk of development of acute pancreatitis with pre-existing diabetes: a meta-analysis. European journal of gastroenterology & hepatology. 2012;24(9):1092–8

p/n I00009808985 Rev.3 - Printed in Italy - 01/20

In collaboration with

Werfen