

## SCHEMA PROGETTO AREA DI COORDINAMENTO SANITA' - ANNO 2015

### SCHEMA-TIPO

#### 1. Titolo del progetto: "Terapie e strumenti innovativi nel Diabete"

Il progetto si articola in diversi sottoprogetti elencati di seguito che potranno anche aumentare durante il percorso dell'intero Progetto.

- a) Gestione dell'autocontrollo glicemico, dei sistemi di lettura e somministrazione insulinica dei pazienti diabetici.
  - a.1. Progetto pilota per il monitoraggio "Cost-effectiveness" per tutele crescenti di appropriatezza, con piattaforma informatica di gestione della prescrizione del piano terapeutico e tracciabilità dei "sistemi".
- b) Progetti di percorsi di valutazione per terapie e tecnologie innovative:
  - b.1. Progetto di ricerca: Confronto tra Flash Glucose Monitoring (FGM) e automonitoraggio della glicemia capillare (SMBG) nel diabete di tipo 1. Trial clinico randomizzato in cross-over.
  - b.2. Progetto di ricerca: Confronto tra Flash Glucose Monitoring (FGM) e automonitoraggio della glicemia capillare (SMBG) nel diabete di tipo 2 in terapia insulinica multiiniettiva. Trial clinico randomizzato in cross-over.
  - b.3. Progetto di valutazione della tecnologia innovativa WoundEL per il trattamento delle lesioni cutanee complesse nel "piede Diabetico". Studio osservazionale.

#### 2. Responsabile dei Progetti: Mario Cecchi

##### 2.1 Referenti gruppo di lavoro regionale:

Stefano Del Prato, Edoardo Mannucci, Maraia Calabrese, Francesco Dotta, Michele Aragona, Lorenzo Lenzi, Cristina Landini, Roberto Cocci, Saffi Ettore Giustini, Monica Nannipieri, Cristiana Baggione, Fabrizio Dori.

#### 3. Aziende coinvolte:

In considerazione della L.R. n. 28 del 16 marzo 2015 "Disposizioni urgenti per il riordino dell'assetto istituzionale e organizzativo del Servizio Sanitario regionale" ed in particolare del Capo II art.3 in cui, fra l'altro:

- è indicata l'area vasta quale sede di attuazione della programmazione strategica regionale
- sviluppo delle reti e dei percorsi clinico-assistenziali attraverso l'integrazione delle attività tra aziende sanitarie locali e aziende ospedaliero-universitarie
- rafforzamento dell'appropriatezza e dell'eticità nei percorsi di cura e nell'impiego dei medicinali

In considerazione che nella stessa Legge regionale all'art.8 viene indicato che a far data dal 1 gennaio 2016 sono istituite le aziende unità sanitarie locali.

- Azienda unità sanitaria locale Toscana centro, istituita mediante la fusione delle Aziende unità sanitaria locale 10 di Firenze , 4 di Prato, 3 di Pistoia e 11 di Empoli.
- Azienda unità sanitaria locale Toscana nord-ovest, istituita mediante la fusione delle Aziende unità sanitaria locali 2 di Lucca, 1 di Massa Carrara, 12 di Viareggio, 5 di Pisa e 6 di Livorno.
- Azienda unità sanitaria locale Toscana sud-est istituita mediante fusione delle Aziende unità sanitaria locali 7 di Siena, 8 di Arezzo e 9 di Grosseto

## **Allegato F**

le sedi coinvolte nel presente progetto saranno indicate con atti successivi a cura della Direzione Generale Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale.

## **Sottoprogetto a.1.**

### **Progetto per la gestione dell'autocontrollo glicemico e dei sistemi di lettura e somministrazione insulinica nei Pazienti diabetici. Progetto pilota per il monitoraggio “cost-effectiveness” per tutele crescenti di appropriatezza.**

#### **Premessa**

Obiettivo principale del progetto è il recupero del ruolo fondamentale dell'automonitoraggio quale strumento terapeutico nella cura del Paziente con DM; in quanto tale non può prescindere da una valutazione medica delle necessità di automonitoraggio di ciascun paziente e della capacità di ciascun paziente di gestire i diversi livelli di tecnologia disponibili, ai fini di una “prescrizione concordata” del tipo e della quantità dei materiali necessari.

Al fine di ottimizzare il rapporto costo/efficacia (dare al Paziente ciò che effettivamente gli serve nella quantità adeguata) nella fornitura del materiale per l'autocontrollo glicemico, si individuano alcuni aspetti gestionali (basati essenzialmente sulla appropriatezza d'uso dei diversi sistemi di monitoraggio glicemico rapportati alla gravità della malattia diabetica) che dovrebbero permettere al SSR un risparmio di spesa senza ridurre la qualità del servizio.

Adozione di una piattaforma informatica come strumento essenziale di “governo” e di sicurezza del sistema (appropriatezza prescrittiva e appropriatezza d'uso).

#### **Obiettivi:**

2. Definizione della classe di appartenenza del Paziente e sua integrazione con la tipologia di tecnologia con criteri di appropriatezza valutata sul “bisogno” del paziente sulla base di tre livelli:
  9. I° livello- tecnologia di base (corrisponde alla semplice necessità di ottenere un valore glicemico affidabile, senza altre implicazioni)
  10. II° livello – alta tecnologia (sistemi con una o più caratteristiche: modalità operative wireless, senza strisce, supporto alle scelte terapeutiche (profili di glicemia, calcolatori di dose ecc), predittori di HbA1c, utilizzabili per telemedicina)
  11. III° livello – tecnologia innovativa (strumenti con caratteristiche attualmente non presenti, relativamente ad un qualunque aspetto del processo di determinazione glicemica (raccolta del campione di sangue, rapidità di risposta, interpretazione del dato, ecc). Da definire sulla base di un percorso di valutazione secondo metodiche HTA (cost-effectiveness) su popolazioni selezionate di pazienti e per un periodo di tempo limitato.
3. Riconduzione dell'autocontrollo a strumento terapeutico.
  - \$ solo il medico è prescrittore dello strumento e del materiale di consumo (strisce ecc.)
  - \$ il Diabetologo ed il Pediatra Diabetologo possono assegnare il Paziente a tutte le classi tecnologiche; l'assegnazione alla classe di “base” è aperta anche al MMG.

#### **Progetto**

1. Adozione della piattaforma informatica “*Emminens*” per la gestione della prescrizione, del piano terapeutico e la tracciabilità dei “sistemi” di automonitoraggio glicemico
2. Sviluppo del progetto
3. Durata del progetto pilota di 12 mesi estendibili ad altri 12

#### **Caratteristiche**

Tale piattaforma dovrà essere dotata di sufficiente flessibilità per:

- la tracciabilità della prescrizione e del tipo di «sistema» (strumento+strisce+pungidito+lancette) e quantità assegnate, prescrivibili secondo le linee di indirizzo della RT e coerenti a criteri di appropriatezza valutati sui bisogni del paziente;

- Durata del piano;
- Verifica dell'appropriatezza d'uso da parte del paziente secondo schema individuato dal medico prescrittore;
- capacità di integrazione delle prescrizioni effettuate mediante ricetta elettronica/dematerializzata, su modello specifico
- capacità di far transitare nel FSE quota parte del percorso
- essere condiviso con ESTAR e interfacciabile con i sistemi del SSR ed il sistema gestionale delle farmacie
- capacità di fornire alert di scostamento dal piano terapeutico/linee guida
- capacità di fornire alert clinico (ad es. episodi di ipoglicemia ecc.)
- in grado di gestire il "population management" per la tutela crescente per tipologie di pazienti con maggiori criticità/rischio e la loro interfaccia con i sistemi di autocontrollo glicemico adottati
- possibilità di gestire il percorso valutativo delle innovazioni tecnologiche nella loro fase di "introduzione controllata" nel SSR
- capacità di tracciare e monitorare gli strumenti (glucometro) e la quantità di strisce assegnate, prescritte secondo le linee di indirizzo RT; il numero e tipologia di lancette pungidito e la durata del piano
- Gestione, secondo indicazioni linee guida RT, della sostituzione degli strumenti;
- «governance» dello storico delle prescrizioni e dei quantitativi erogati (*alert di scostamento dal piano terapeutico/linee guida*);
- A garanzia della salute pubblica, il sistema deve essere in grado di gestire azioni di richiamo di dispositivi sottoposti ad avvisi di sicurezza;
- In grado di far transitare nel FSE quota parte del percorso;
- Connettere tutti i professionisti coinvolti nel Chronic Care Model migliorando la collaborazione tra professionisti, condividendo anche informazioni sui pazienti con complicanze e/o ospedalizzazioni in modo da facilitarne la gestione (condivisioni tra professionisti nella «community room» per prendere le decisioni più appropriate, es. interventi sul piede...)
- Veicolare al paziente qualsiasi tipo di intervento/materiale educativo, gestire obiettivi individuali di educazione terapeutica nonché di monitorare gli interventi.
- Grazie alla condivisione dei dati tra gli operatori sanitari, il sistema può essere di supporto ad interventi di educazione terapeutica gestiti in team da più figure professionali.

### **Risultati attesi**

In termini generali, una continua modifica degli strumenti dell'automonitoraggio è fonte di confusione per il paziente, di spreco di tempo per il personale sanitario che deve effettuare ripetute formazioni all'uso, e fonte di costi "occulti" per le aziende che inevitabilmente ricadono sul SSR; sembra utile stabilire delle regole che armonizzino le indicazioni alla sostituzione degli apparecchi ancora efficienti, almeno in assenza di modifiche della situazione clinica del pz e del suo livello di funzione tecnologica necessaria.

Per esempio, considerare cambiamenti solo dopo  
almeno 2 anni per l'età pediatrica/evolutiva  
almeno 3 anni dopo i 18 anni

Vantaggi: riduzione dei costi da parte dei Fornitori con possibilità, quindi, di margine per ridurre il costo delle strisce (materiale di consumo); ammortamento del costo; fidelizzazione dell'utente con maggiore aderenza al piano terapeutico prescritto e conseguente riduzione delle condizioni di comorbilità secondarie alla malattia diabetica.

## **Sottoprogetto b.1**

### **Confronto tra Flash Glucose Monitoring (FGM) e automonitoraggio della glicemia capillare (SMBG) nel diabete di tipo 1. Trial clinico randomizzato in cross-over**

#### **Premessa**

L'automonitoraggio domiciliare della glicemia (Self-Monitoring of Blood Glucose, SMBG) viene correntemente utilizzato dai pazienti con diabete di tipo 2 per determinare gli aggiustamenti delle dosi di insulina nella vita quotidiana. Questo comporta una frequenza elevata di misurazione della glicemia capillare (mediamente 4-5 volte al giorno).

Il sistema Flash Glucose Monitoring (FGM) FreeStyle Libre® (Abbott) permette di ottenere rapidamente, in qualsiasi momento, una stima della glicemia basata sulla determinazione del glucosio interstiziale. La determinazione è meno accurata rispetto alla glicemia capillare, ma arricchita da informazioni sull'andamento nelle ore precedenti e sulla tendenza all'aumento o alla riduzione della glicemia, che possono essere utilizzate dai pazienti per le proprie decisioni terapeutiche.

#### **Obiettivi**

Obiettivo del trial è quello di verificare l'impatto del FGM, confrontato con il SMBG, sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 1 in terapia multiiniezione.

#### **Disegno**

Lo studio è disegnato come un trial randomizzato in cross-over, in aperto, di non inferiorità.

Il disegno in cross-over è stato scelto per minimizzare la dimensione del campione. Lo studio non è realizzabile in doppio cieco, perché ciò che si intende valutare è l'effetto sul controllo glicemico di scelte terapeutiche effettuate dai pazienti sulla base di diversi tipi di misurazione della glicemia.

Lo studio è disegnato come valutazione di non inferiorità, perché intende verificare che FGM, che ci si attende ricevere un maggior gradimento da parte dei pazienti, non produca un peggioramento del controllo metabolico rispetto a SMBG.

#### **Pazienti**

Pazienti con diabete mellito di tipo 1 in terapia multiiniezione, con una frequenza media riferita di monitoraggio della glicemia capillare di almeno 4 determinazioni al giorno, di età compresa tra 14 e 70 anni.

#### **Trattamenti e follow-up**

I pazienti saranno randomizzati a due diverse modalità di monitoraggio: FGM o SMBG. A distanza di tre mesi, si effettuerà un cross-over, con una ulteriore valutazione di tre mesi per la modalità alternativa di SMBG.

#### **Endpoint principale**

L'endpoint principale è la variabilità glicemica stimata attraverso la misurazione del 1,5 anidroglicotolo plasmatico al termine di ciascun periodo di trattamento.

Le misurazioni della glicemia non possono costituire endpoint dello studio, in quanto effettuate con modalità diverse (FGM e SMBG) e non confrontabili tra loro nelle due diverse fasi dello studio.

#### **Endpoint secondari**

Gli endpoint secondari saranno:

Allegato F:

- Superiorità di FGM rispetto a SMBG su 1,5 anidroglicitolo
- Differenze di HbA1c
- Ipoglicemie gravi (che necessitano dell'aiuto di terze persone)
- Sintomi di ipoglicemia (verificati o meno)
- Qualità della vita generale e specifica (SF-36, DQOL)
- Soddisfazione al trattamento (DTSQ).

Le ipoglicemie asintomatiche o le ipoglicemie documentate non potranno essere considerate tra gli endpoint, in quanto le glicemie sono misurate con metodi diversi e non confrontabili (FGM o SMBG) nelle due fasi dello studio.

### **Calcolo di potenza**

Ipotizzando come significativa una riduzione (peggioramento) del 1,5 anidroglicitolo del 25% rispetto al valore basale, con potenza all'80% per  $p < 0.05$ , si possono fare le seguenti stime di numerosità campionaria:

- 1) Sulla base di Mehta et al., *Pediatr Diabetes* 2012;13:178 (1,5 AG  $4.0 \pm 2.0$ ): 32 pazienti
- 2) Sulla base di Januszewski et al., *Diabetes Res Clin Pract* 2012;e17 (1,5 AG  $5.8 \pm 3.5$ ): 43 pazienti

Sembra prudente la stima più conservativa; considerando la possibilità del 10% di persi al follow-up e/o interruzioni dello studio, si possono reclutare **50** pazienti.

### **Organizzazione dello studio**

Rispetto alla pratica corrente, lo studio richiede:

- 1) Istruzione iniziale, consenso informato, ecc.
- 2) Prelievo di sangue per 1,5 anidroglicitolo ai tempi 0, 90 e 180 giorni
- 3) Raccolta dati su qualità della vita e ipoglicemie a 0, 90 e 180 giorni

I centri partecipanti devono avere la possibilità tecnica di centrifugare un campione ematico, separare il plasma e conservarlo a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Il laboratorio per 1,5 anidroglicitolo deve essere centralizzato

Il numero di centri ideale è 4 (tre dell'adulto e uno pediatrico).

### **Risorse necessarie**

Finanziamento per spedizioni campioni congelati al laboratorio centrale e dosaggio di 1,5 AG

Sensori per FGM (300 sensori, 50 lettori)

Le strisce reattive per SMBG rientrano già nella routine.

## **Sottoprogetto b.2.**

### **Confronto tra Flash Glucose Monitoring (FGM) e automonitoraggio della glicemia capillare (SMBG) nel diabete di tipo 2 in terapia insulinica multiiniettiva. Trial clinico randomizzato in cross-over**

#### **Premessa**

L'automonitoraggio domiciliare della glicemia (Self-Monitoring of Blood Glucose, SMBG) viene correntemente utilizzato dai pazienti con diabete di tipo 2 per determinare gli aggiustamenti delle dosi di insulina nella vita quotidiana. Questo comporta una frequenza elevata di misurazione della glicemia capillare (mediamente 4-5 volte al giorno).

Il sistema Flash Glucose Monitoring (FGM) FreeStyle Libre® (Abbott) permette di ottenere rapidamente, in qualsiasi momento, una stima della glicemia basata sulla determinazione del glucosio interstiziale. La determinazione è meno accurata rispetto alla glicemia capillare, ma arricchita da informazioni sull'andamento nelle ore precedenti e sulla tendenza all'aumento o alla riduzione della glicemia, che possono essere utilizzate dai pazienti per le proprie decisioni terapeutiche.

#### **Obiettivi**

Obiettivo del trial è quello di verificare l'impatto del FGM, confrontato con il SMBG, sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2 in terapia multiiniettiva.

#### **Disegno**

Lo studio è disegnato come un trial randomizzato in cross-over, in aperto, di non inferiorità.

Il disegno in cross-over è stato scelto per minimizzare la dimensione del campione. Lo studio non è realizzabile in doppio cieco, perché ciò che si intende valutare è l'effetto sul controllo glicemico di scelte terapeutiche effettuate dai pazienti sulla base di diversi tipi di misurazione della glicemia.

Lo studio è disegnato come valutazione di non inferiorità, perché intende verificare che FGM, che ci si attende ricevere un maggior gradimento da parte dei pazienti, non produca un peggioramento del controllo metabolico rispetto a SMBG.

#### **Pazienti**

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 in terapia multiiniettiva, con una frequenza media riferita di monitoraggio della glicemia capillare di almeno 4 determinazioni al giorno, di età compresa tra 40 e 75 anni.

#### **Trattamenti e follow-up**

I pazienti saranno randomizzati a due diverse modalità di monitoraggio: FGM o SMBG. A distanza di tre mesi, si effettuerà un cross-over, con una ulteriore valutazione di tre mesi per la modalità alternativa di SMBG.

#### **Endpoint principale**

L'endpoint principale è la variabilità glicemica stimata attraverso la misurazione del 1,5 anidroglicotolo plasmatico al termine di ciascun periodo di trattamento.

Le misurazioni della glicemia non possono costituire endpoint dello studio, in quanto effettuate con modalità diverse (FGM e SMBG) e non confrontabili tra loro nelle due diverse fasi dello studio.

#### **Endpoint secondari**

Allegato F:

Gli endpoint secondari saranno:

- Superiorità di FGM rispetto a SMBG su 1,5 anidroglicitolo
- Differenze di HbA1c
- Ipoglicemie gravi (che necessitano dell'aiuto di terze persone)
- Sintomi di ipoglicemia (verificati o meno)
- Qualità della vita generale e specifica (SF-36, DQOL)
- Soddisfazione al trattamento (DTSQ).

Le ipoglicemie asintomatiche o le ipoglicemie documentate non potranno essere considerate tra gli endpoint, in quanto le glicemie sono misurate con metodi diversi e non confrontabili (FGM o SMBG) nelle due fasi dello studio.

### **Calcolo di potenza**

Ipotizzando come significativa una riduzione (peggioramento) del 1,5 anidroglicitolo del 25% rispetto al valore basale, con potenza all'80% per  $p < 0.05$ , si possono fare le seguenti stime di numerosità campionaria:

- 1) Sulla base di Mehta et al., *Pediatr Diabetes* 2012;13:178 (1,5 AG  $4.0 \pm 2.0$ ): 32 pazienti
- 2) Sulla base di Januszewski et al., *Diabetes Res Clin Pract* 2012;e17 (1,5 AG  $5.8 \pm 3.5$ ): 43 pazienti

Sembra prudente la stima più conservativa; considerando la possibilità del 10% di persi al follow-up e/o interruzioni dello studio, si possono reclutare **50** pazienti.

### **Organizzazione dello studio**

Rispetto alla pratica corrente, lo studio richiede:

- 1) Istruzione iniziale, consenso informato, ecc.
- 2) Prelievo di sangue per 1,5 anidroglicitolo ai tempi 0, 90 e 180 giorni
- 3) Raccolta dati su qualità della vita e ipoglicemie a 0, 90 e 180 giorni

I centri partecipanti devono avere la possibilità tecnica di centrifugare un campione ematico, separare il plasma e conservarlo a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Il laboratorio per 1,5 anidroglicitolo deve essere centralizzato

Il numero di centri ideale è 4 (tre dell'adulto e uno pediatrico).

### **Risorse necessarie**

Finanziamento per spedizioni campioni congelati al laboratorio centrale e dosaggio di 1,5 AG

Sensori per FGM (300 sensori, 50 lettori)

Le strisce reattive per SMBG rientrano già nella routine.



### **Sottoprogetto b.3**

## **Progetto valutativo del dispositivo innovativo di elettrostimolazione “WoundEL®” per il trattamento delle ulcere del piede diabetico**

### **Razionale**

L'elettrostimolazione è una tecnologia innovativa evidence based come pubblicato in una metanalisi (Koel-Houghton; Electrostimulation Current Status, Strength of Evidence Guidelines, and Meta-Analysis; AdvInWoundCareVol 3 No 2, 2014) in cui il trattamento con l'elettrostimolazione, in particolare con la specifica corrente applicata (monofasica pulsata) di WoundEL, è considerato un trattamento delle lesioni complesse più efficace rispetto allo standard of care.

The European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) nelle linee guida 2014 per la prevenzione e la cura delle lesioni da pressione, considera l'elettrostimolazione con contatto diretto sulla ferita, un trattamento con evidenza A per la guarigione di ulcere che tendono a non guarire.

### **Obiettivo**

Percorso valutativo che prevede l'utilizzo dell'elettrostimolazione con il sistema WoundEL® nelle ulcere del piede diabetico.

### **Progetto**

Studio osservazionale per la valutazione dell'appropriatezza di utilizzo e del costo efficacia dell'elettrostimolazione WoundEL® nella cura e gestione delle lesioni del piede diabetico rispetto alle terapie e tempistiche standard.

### **Periodo di osservazione**

6 mesi

### **Durata media del trattamento**

30 giorni circa

**Numero complessivo pazienti arruolati**  
circa 30

### **Numero apparecchiature:**

nove (3 ogni centro)

Training al personale coinvolto, assistenza start up, follow up periodici, reporting.  
Raccolta sistematica e analisi dati con software personalizzato per il progetto.

### **Criteri di inclusione:**

Pazienti di età compresa tra 18 e 80 anni, uomini o donne, senza distinzione di razza, portatori di lesioni ulcerative del piede diabetico

### **Criteri di esclusione:**

- Pazienti con pacemaker cardiaco o defibrillatore
- Altri dispositivi elettrici utilizzati contemporaneamente a WoundEL
- Protesi metalliche in prossimità diretta del campo elettrico
- Ischemia critica degli arti inferiori non ancora rivascularizzata
- Gravidanza
- Necrosi secca, escara, in corrispondenza della lesione o dell'area perilesionale

Allegato F:

- Tessuto neoplastico in corrispondenza della lesione o dell'area perilesionale
- Trombosi venosa profonda degli arti inferiori, non trattata, e occlusione arteriosa in prossimità della lesione
- Osteomielite in atto o segni clinici di infezione dei tessuti molli perilesionali
- Allergie accertate ai componenti degli elettrodi di medicazione e dispersione WoundEL
- Collegamento simultaneo del paziente a dispositivi chirurgici ad alta frequenza.

**Modalità:**

- Cambio medicazione: ospedaliero ed extraospedaliero (domiciliare) ogni 2/3 giorni da parte di personale sanitario.
- Applicazione elettrostimolazione: 2 volte al giorno per 30 minuti, con intervallo di almeno 6 ore tra le due applicazioni. Possibilità di essere compiuta in regime extraospedaliero (domiciliare).

**Endpoint primario**

- guarigione della lesione cutanea a quattro (4) settimane
- riduzione percentuale delle dimensioni della lesione cutanea a 4 settimane (Percentage Area Reduction at 4 weeks - PAR4)

**Endpoint secondario**

- aumento tensione transcutanea dell'ossigeno
- riduzione edema
- riduzione del dolore

**Case report form (CRF)**

Verrà redatta una CRF cartacea secondo protocollo.

**Piano finanziario sintetico dei sottoprogetti**

<b>Obiettivi/Azioni</b>	<b>Euro</b>
Azioni per l'organizzazione generale del progetto	2000
Spese specifiche per la realizzazione dei sottoprogetti	68.000
<b>Totale</b>	<b>70.000</b>

**Data 10 Maggio 2015**