

## Allegato A

# DOCUMENTO DI CONSENSO REGIONALE SULLA PRESCRIZIONE E GESTIONE DEL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA NEI PAZIENTI DIABETICI

## Sommario

<b>Premessa</b> .....	3
Il monitoraggio in continuo della glicemia .....	3
Gli studi sul monitoraggio in continuo della glicemia .....	5
Linee guida nazionali e internazionali sul monitoraggio in continuo della glicemia.....	6
Utilizzo del CGM In Italia e in Friuli Venezia Giulia .....	7
<b>Documento tecnico</b> .....	9
A. Indicazioni all'utilizzo del CGM retrospettivo .....	9
B. Indicazioni all'utilizzo del CGM real time (uso continuativo) .....	9
C. Indicazioni all'utilizzo del sistema ibrido Flash Glucose Monitoring (FGM).....	10
D. Indicazioni all'utilizzo del sistema integrato microinfusore-monitoraggio continuo della glicemia (SAP).....	11
E. Motivazione e continuità d'uso dei dispositivi CGM.....	11
Procedura per l'avvio del monitoraggio continuo della glicemia .....	14
Prescrivibilità dei sensori per il monitoraggio in continuo del glucosio .....	14
<b>Indicatori</b> .....	15
Appendice 1.....	19
Appendice 2.....	21
Appendice 3.....	23
Appendice 4.....	24

## PREMESSA

La terapia insulinica intensiva, multiniettiva (MDI) o con microinfusore (CSII), mirata su obiettivi glicemici sempre più restrittivi, richiede, per essere applicata efficacemente ed in sicurezza, la conoscenza puntuale e precisa della situazione glicometabolica del paziente, come base per una fine modulazione dell'intervento farmacologico.

Gli strumenti a disposizione per questo scopo si sono profondamente modificati nel tempo, ma l'elemento portante è l'automonitoraggio glicemico (SMBG), che ha permesso enormi progressi, rendendo possibile il passaggio verso una reale autogestione della malattia. Questa tecnica richiede la misurazione più volte nella giornata della glicemia misurata su un campione di sangue capillare attraverso una apposita striscia reattiva.

Si usano ormai modelli di autocontrollo impegnativi che nei pazienti in trattamento insulinico intensivo prevedono schemi che, in casi particolari, arrivano a 7-8 determinazioni al giorno, in orario sia diurno che notturno. Ciò comporta, comprensibilmente, una notevole interferenza sulla qualità di vita del paziente portando spesso ad una aderenza al monitoraggio non ottimale. Inoltre, per quanto intensificato, il SMBG presenta una serie di limiti insuperabili, insiti nel suo carattere intermittente. Le misurazioni capillari "spot" ottenibili con il SMBG risultano solo rappresentative di alcuni momenti della giornata e non sono "dinamiche", cioè non indicano la tendenza dei valori glicemici. In tal modo anche i soggetti più motivati spesso non riescono a rilevare oscillazioni glicemiche, specie nelle ore notturne, che possono essere di pericolo immediato (ipoglicemia) o contribuire in maniera importante allo sviluppo delle complicanze croniche. E' stato infatti calcolato che oltre il 50% dei picchi iperglicemici sfugge all'automonitoraggio effettuato con tecniche convenzionali, se pur in modo intensificato, e lo stesso limite vale per le ipoglicemie, spesso asintomatiche.

Questi problemi hanno contribuito a stimolare la messa a punto di tecniche alternative al SMBG, portando alla fine degli anni '90 all'introduzione di sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (Continuous Glucose Monitoring, CGM). Questa tecnologia consente, tramite la utilizzazione di "sensori" ad ago minimamente invasivi inseriti nel sottocutaneo, la misurazione automatica e continua del glucosio interstiziale per un periodo prolungato (72 ore e più).

La più importante differenza tra SMBG e CGM sta nella mole di informazioni che può venire da uno strumento che effettua rilevazioni frequentissime, senza richiedere l'intervento attivo del paziente, anche in momenti della giornata realisticamente non indagabili con i sistemi tradizionali, rilevando la totalità delle escursioni glicemiche e nella possibilità del CGM di fornire informazioni relative alla direzione e alla velocità di spostamento della glicemia.

Recentemente si è reso disponibile sul mercato un nuovo sistema di monitoraggio ibrido caratterizzato da una maggior semplicità di gestione rispetto ai sistemi finora esistenti, denominato Flash Glucose Monitoring (FGM), che in alcuni gruppi selezionati di pazienti può rappresentare una valida alternativa di cura.

## IL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

Il CGM è oggi possibile attraverso metodiche mini-invasive: un sensore sottocutaneo rileva, continuativamente nell'arco delle 24 ore, la concentrazione del glucosio interstiziale per un periodo

prolungato da 6 a 7 giorni, un trasmettitore, fissato al sensore, trasmette il dato in modo wireless ad un ricevitore, localizzato a pochi metri, che registra i dati e li evidenzia come valore glicemico puntuale e come linea, derivata da tutta la serie di rilevazioni, che descrive l'andamento glicemico giornaliero, offrendo al diabetologo e al paziente una visione completa delle dinamiche glicemiche, dei trend e delle eventuali fluttuazioni, informazioni non diversamente ottenibili.

La concentrazione del glucosio interstiziale è in stretta relazione con la concentrazione del glucosio ematico (glicemia), ma il raggiungimento dell'equilibrio del glucosio nei due compartimenti richiede un tempo, detto "lag time", che oscilla fra i 7 e i 20 minuti, tanto superiore quanto maggiore è l'instabilità glicemica.

Viste le caratteristiche dei sistemi attualmente a disposizione, si possono individuare tre possibili forme di utilizzazione del monitoraggio continuo del glucosio (1):

- una prima applicazione è di **tipo retrospettivo**, simile a quella di altri strumenti tipo "Holter" impiegati in campi diversi, per cui i dati sull'andamento delle glicemie sono disponibili solo alla fine del monitoraggio, non durante: fornisce informazioni sia di tipo qualitativo, permettendo di riconoscere alcuni "trend" ricorrenti delle glicemie nel singolo paziente, sia di tipo quantitativo, mettendo a disposizione una serie di nuovi parametri di valutazione del controllo glicemico di grande utilità al diabetologo nella formulazione del programma terapeutico;
- una **valutazione "real time"**, con visualizzazione in tempo reale dei valori glicemici e della loro dinamica temporale: fornisce dati immediati sulla velocità e sulla direzione di spostamento della glicemia, consentendo di prevedere gli spostamenti delle glicemie nei minuti a venire e allerta il paziente in caso di superamento della soglia dell'ipo- o dell'iperglicemia, rendendo così possibile un atteggiamento pro-attivo del paziente stesso che può, sulla base delle escursioni glicemiche, immediatamente aggiustare la terapia in particolare quella insulinica e contribuendo a migliorare la qualità di vita, configurando quindi uno strumento prevalentemente tarato sulle esigenze del paziente.
- **Sistema ibrido**: anche questo sistema si basa sulla rilevazione continua del glucosio interstiziale da parte di un sensore, che invia i dati attraverso un trasmettitore ad un ricevitore. A differenza di altri sistemi il ricevitore viene attivato solo quando il paziente lo avvicina al sensore nel momento in cui vuole visualizzare l'andamento glicemico. Solo in quel momento il dato glicemico può essere quindi utilizzato dal paziente in tempo reale. Altrimenti il dato glicemico viene analizzato a posteriori in modo retrospettivo. Al contrario degli altri sistemi di monitoraggio real time non è dotato di allarmi in grado di allertare il paziente all'avvicinamento delle soglie di ipo- o iperglicemia, ma consente di visualizzare il trend glicemico a richiesta. Rispetto ai più tradizionali sistemi di monitoraggio non richiede la digitopuntura per la calibrazione, tuttavia i controlli con il glucometro sono necessari per le situazioni di seguito elencate:
  - nei momenti in cui i livelli di glucosio sono in rapido cambiamento, i valori di glucosio interstiziale misurati e riportati dal sensore come attuali potrebbero non rispecchiare accuratamente i livelli della glicemia. Quando i livelli di glucosio diminuiscono rapidamente, i valori di glucosio ottenuti dal sensore potrebbero essere più alti rispetto ai livelli della glicemia. Al contrario, quando i livelli di glucosio aumentano rapidamente, i valori di glucosio ottenuti dal sensore potrebbero essere più bassi rispetto ai livelli di glicemia;
  - per confermare l'ipoglicemia o l'imminente ipoglicemia riportata dal sensore;
  - se i sintomi non corrispondono ai valori registrati dal sistema di monitoraggio.

Sulla base delle caratteristiche dei sistemi di monitoraggio è pertanto possibile separare le possibili indicazioni cliniche del CGM, distinguendo un uso retrospettivo “holter-like” e uno “real time”.

All'interno di queste grandi categorie si possono poi introdurre altre differenziazioni, riguardanti il tipo di utilizzazione (esclusivamente diagnostico, o destinato a guidare la gestione terapeutica, riservato allo specialista o prevalentemente a gestione diretta del paziente).

Infine, strumenti in uso di ultima generazione sono collegati ad alcuni modelli di microinfusore andando a costituire un **sistema integrato di CGM ed infusione insulinica (SAP)**, che rende possibile la utilizzazione del dato in “tempo reale” e la valutazione del “trend” di variazione, consentendo adattamenti terapeutici immediati, fondamentali per una effettiva ottimizzazione metabolica, e anche la sospensione automatica della terapia insulinica per prevenire ipoglicemie gravi, tali da compromettere la sicurezza del paziente (3).

## GLI STUDI SUL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

Negli anni aumentano le evidenze scientifiche sull'efficacia del monitoraggio continuo della glicemia (CGM) nel controllo metabolico del diabete.

In trial clinici del 2008-2009, il CGM, rispetto all'SMBG, si è dimostrato superiore nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub>, quando applicato in modalità continuativa a pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva (4-7). Questo vantaggio è stato evidenziato soprattutto negli adulti di età superiore ai 25 anni (4). In tutti gli studi il vantaggio derivante dall'uso del CGM è strettamente legato al grado di aderenza all'uso continuativo, in particolare la maggior riduzione della emoglobina glicata a 6 mesi correla con l'uso più frequente del CGM in tutte le classi di età, anche nell'età pediatrica (8).

Pure in pazienti in buon controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub> < 7%) e con buona aderenza all'uso continuativo si è osservata una riduzione dell'emoglobina glicata (0,3%) unita a una riduzione della durata delle ipoglicemie in tutte le classi di età (9).

Più recentemente è stato comparato l'uso del CGM associato all'infusione sottocutanea continua di insulina, rispetto al SMBG associato alla terapia insulinica multi-iniettiva, in adulti e bambini con diabete tipo 1. Lo studio ha dimostrato una maggior riduzione di HbA<sub>1c</sub> nel primo gruppo, che utilizzava un sistema integrato CGM e microinfusore (“sensor-augmented pump therapy, SAP”) (10,11).

Metanalisi del 2011 e 2012 hanno concluso che il monitoraggio continuo della glicemia, rispetto al SMBG, è associato in ogni caso ad un miglioramento del controllo metabolico (espresso con riduzione significativa della HbA<sub>1c</sub>) in bambini, adolescenti e adulti e che l'entità del miglioramento è tanto più importante quanto maggiore è la aderenza al monitoraggio continuo; il CGM determina inoltre una riduzione del tempo trascorso in ipo- e iperglicemia dei pazienti (12, 13, 14, 15, 16).

Il CGM in diversi studi ha contribuito anche a ridurre il tempo trascorso in ipoglicemia e in iperglicemia, facilitando il loro precoce riconoscimento e l'intervento correttivo/preventivo, contribuendo quindi al trattamento di soggetti prone all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita (4, 6, 9, 17, 18, 19, 20).

Nella maggior parte degli studi esistenti, l'utilità è stata dimostrata per il CGM in modalità "real time" (rtCGM) e in particolare in abbinamento alla SAP, in pazienti selezionati e adeguatamente istruiti (21, 22).

Per quanto riguarda la gravidanza complicata da diabete pre-gestazionale, alcuni studi hanno dimostrato un possibile beneficio del CGM sul controllo glicemico e sugli outcome materno-fetali (23, 24).

L'implementazione nella pratica clinica dei sistemi "real time" per il monitoraggio continuo della glicemia determinerebbe un costo grezzo per paziente trattato nell'anno non molto dissimile da quello necessario per l'adozione della CSII (25). Un studio sul costo-efficacia, condotto negli Stati Uniti, ha recentemente documentato come nei primi sei mesi l'adozione di tale approccio non sia costo-efficace, ma se si proiettasse la medesima valutazione in un periodo prolungato, life-time, la costo-efficacia di tale intervento risulterebbe evidente (26).

I più recenti sistemi integrati di monitoraggio continuo real-time della glicemia associati alla terapia con microinfusore e alla funzione di sospensione dell'infusione d'insulina secondo un algoritmo predittivo delle ipoglicemie si sono dimostrati in grado di migliorare il controllo metabolico, prevenire le ipoglicemie, migliorare la qualità di vita e l'aspettativa di vita con un favorevole rapporto costo-efficacia (27, 28).

Va ricordato che l'accuratezza delle misurazioni glicemiche effettuate con CGM con qualsiasi tipo di sensore, anche real time, non è ancora paragonabile alla accuratezza delle misurazioni con SMBG secondo ISO 15197: 2003, per cui una volta evidenziato un trend che suggerisca un intervento terapeutico, le decisioni devono essere prese solo dopo conferma dei valori rilevati con CGM attraverso la misurazione glicemica da sangue capillare con glucometro (29).

## **LINEE GUIDA NAZIONALI E INTERNAZIONALI SUL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA**

### **Bambini e adolescenti**

Tre linee guida (42,43, 44) (ADA, 2014 ; APEG-ADS, 2011; NICE, 2015) raccomandano l'uso del monitoraggio continuo del glucosio in bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 solo in alcune condizioni: ADA 2014 in soggetti con alta aderenza d'uso e rischio ricorrente di ipoglicemie (sindrome da ipoglicemia inavvertita, frequenti ipoglicemie); APEG-ADS 2010 solo da parte di centri specialistici in soggetti con alta aderenza d'uso e rischio ricorrente di ipoglicemie (ipoglicemia inavvertita, frequenti ipoglicemie, sospetto di ipoglicemie notturne); **NICE 2015 raccomanda il CGM con sistema di allarmi in modo continuativo nei soggetti con rischio ricorrente di ipoglicemie, incapacità a riconoscere o comunicare i sintomi, nel periodo neonatale, infantile e prescolare , nei bambini e giovani che svolgono attività fisica ad alti livelli, che presentano comorbidità, in coloro che sono in terapia con farmaci che alterano il controllo glicemico ( cortisonici), il CGM intermittente ( real time o retrospettivo) in presenza di iperglicemie nonostante ottimizzazione della gestione e supporto alla cura (53).**

Un quarto documento (45) (AMD-SID, 2014) esprime la raccomandazione in forma di "utilità" del dispositivo - correlata al tempo di utilizzo - per raggiungere i livelli desiderati di HbA1c e ridurre le ipoglicemie gravi. Un altro documento (46) (OSTEBA, 2012), pur riconoscendo l'utilità del monitoraggio continuo del glucosio per migliorare o mantenere il controllo glicemico in pazienti motivati e addestrati, formula una raccomandazione negativa a un suo uso "universale".

## Adulti

Due linee guida (42,43) (ADA, 2017; APEG-ADS, 2011) raccomandano l'uso del monitoraggio continuo del glucosio negli adulti con diabete mellito tipo 1 solo in alcune condizioni, ovvero in soggetti a rischio ricorrente di ipoglicemie e capaci di farne un uso appropriato (alta aderenza d'uso), o in soggetti di età maggiore di 25 anni per ridurre l'HbA<sub>1c</sub> (ADA, 2014).

Analogamente, le linee guida NICE 2015 (54) pongono l'indicazione all'utilizzo del CGM solo in alcune situazioni: a chi garantisce una elevata aderenza nell'uso, ai pazienti con ipoglicemie severe e ricorrenti, con ipoglicemie inavvertite e timore estremo delle ipoglicemie, in caso di cattivo compenso glicemico nonostante una intensificazione del monitoraggio.

Viene inoltre raccomandata la prosecuzione del CGM solo nei soggetti che raggiungono e mantengono una HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% (53 mmol/mol) o riducono la HbA<sub>1c</sub> di almeno il **2,5% (27 mmol/mol)**.

Il CGM dovrebbe essere applicato solo nei Centri dotati di team esperti, come parte integrante di strategie terapeutiche volte a migliorare il controllo glicemico e ridurre la frequenza delle ipoglicemie (54).

Gli Standard di Cura Italiani AMD-SID 2016 (45) ne riconoscono l'utilità in soggetti di età maggiore di 25 anni per ridurre l'HbA<sub>1c</sub>, in particolare gli standard assistenziali AMD/SID sottolineano come:

- Il CGM in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti con diabete tipo 1 selezionati e di età superiore ai 25 anni è uno strumento utile per ridurre l'HbA<sub>1c</sub>. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A);
- Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione C);
- Il CGM può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti proni all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E);

Un altro documento (46) (OSTEBA, 2012), pur riconoscendone l'utilità per migliorare o mantenere il controllo glicemico in pazienti motivati e addestrati, formula una raccomandazione negativa a un suo uso "universale".

## Donne con diabete gestazionale o donne con diabete in gravidanza

Gli Standard di Cura Italiani AMD-SID 2016 (45) definiscono come utile il monitoraggio continuo del glucosio - in associazione all'autocontrollo su sangue capillare - in donne con diabete mellito tipo 1 e con episodi di ipoglicemia non avvertita. SIGN 2010 (47) riporta una generica raccomandazione sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio in donne diabetiche (tipo 1 o tipo 2) in gravidanza, senza specificarne i criteri per l'indicazione.

Le linee guida NICE 2015 raccomandano l'utilizzo del CGM in gravide con ipoglicemie severe, con importante variabilità glicemica e per avere informazioni sulle variazioni glicemiche nel tempo (55). E' inoltre consigliato il supporto di un team diabetologico e ginecologico esperto nell'utilizzo del sistema (55).

Nessuna linea guida riporta indicazioni riguardanti donne con diabete gestazionale.

## UTILIZZO DEL CGM IN ITALIA E IN FRIULI VENEZIA GIULIA

La tecnologia del monitoraggio continuo della glicemia è andata diffondendosi in questi anni mano a mano che è migliorata l'accuratezza del sensore, del software di analisi dei dati, in concomitanza con

l'aumento dell'utilizzo del microinfusore come strumento per la terapia insulinica. Secondo l'indagine effettuata nel 2013 dal Gruppo di Studio Tecnologia e Diabete SID- AMD-SIEDP, circa il 40% dei pazienti in microinfusore utilizzano il monitoraggio continuo della glicemia come strumento integrato o affiancato al microinfusore (56).

La terapia con microinfusore si è diffusa in Italia negli ultimi anni, con un incremento di circa il 37% nella popolazione adulta, del 112% in quella pediatrica. Il numero dei pazienti in terapia con pompa è quadruplicato, dai 2561 registrati nell'analisi del 2005 a 10152 nel 2013.

La nostra regione ha registrato lo stesso andamento e siamo passati da una prevalenza di 6,6 pazienti/100.000 abitanti nel 2005 (media nazionale 4,9; range 0,8-17,4) a 22,2 pazienti/100.000 abitanti nel 2013 (media nazionale 16,9; range 5,4-27,2) (56).

Anche nei pazienti in terapia multi iniettiva il monitoraggio continuo della glicemia è ampiamente utilizzato a scopo diagnostico, ad esempio in caso di ipoglicemie inavvertite o notturne, o in modalità real time per ottimizzare la gestione del diabete in pazienti particolarmente motivati o in situazioni particolari come la gravidanza.



## DOCUMENTO TECNICO

Il gruppo tecnico di lavoro al fine di assicurare omogeneità ed appropriatezza di utilizzo nel monitoraggio continuo della glicemia, ha definito alcuni punti di seguito riportati che suggeriscono le indicazioni all'utilizzo del CGM e le modalità di utilizzo dello stesso.

Sono interessati all'utilizzo di tale tecnologia i pazienti con **diabete mellito, in particolare coloro che sono in trattamento insulinico intensivo e coloro che necessitano o sono in terapia insulinica mediante CSII**, secondo quanto riportato di seguito.

### **A. Indicazioni all'utilizzo del CGM retrospettivo**

#### **Indicazioni:**

Valutazione profilo glicemico, e conseguente adeguamento degli schemi terapeutici:

- a. nei pazienti diabetici di tipo 1 in compenso non ottimale  $> 64$  mmol/mol ( 8% ), sia in età pediatrica, sia adulti;
- b. in presenza di ricorrente iperglicemia al risveglio;
- c. nel sospetto di "Hypoglycemia Unawareness" e ipoglicemie frequenti o notturne ricorrenti;
- d. donne diabetiche HbA1c  $> 7\%$  che desiderano programmare una gravidanza;
- e. in corso di terapia steroidea intercorrente;
- f. in caso di non corrispondenza tra scarico dati del glucometro e HbA1c;
- g. fondato sospetto di gastroparesi diabetica;
- h. paziente diabetico tipo 2 in terapia insulinica ad alto rischio cardio-vascolare con sospette ipoglicemie notturne e/o inavvertite;
- i. valutazione della funzionalità dopo trapianto di pancreas (tx organo o insule).

Indicazioni in casi particolari:

- a solo scopo diagnostico in caso di sospette alterazioni glucidiche non diabetiche (s. ipoglicemiche, insulinoma, glicogenosi, fibrosi cistica).  
Per queste attività i centri avranno a disposizione tali tecnologie secondo modalità definite a livello aziendale.

### **B. Indicazioni all'utilizzo del CGM real time (uso continuativo)**

#### **In età pediatrica (<18 anni con DM 1):**

- in terapia con microinfusore;
- con ipoglicemia:
  - severa → CGM fortemente raccomandato;
  - frequente, ricorrente, inavvertita → CGM raccomandato;
- con più di 10 rilevazioni glicemiche al giorno;
- con elevata variabilità glicemica, indipendentemente dal valore di HbA1c;
- con inadeguato controllo metabolico;
- con HbA1c  $< 7\%$  ( $< 53$  mmol/mol) in cui si renda necessario minimizzare il rischio di ipoglicemia.

## **Negli adulti:**

- in terapia con microinfusore e HbA1c > 8% (> 64 mmol/mol)
- paziente in terapia multiiniettiva che non sono candidati a terapia con microinfusore e con emoglobina glicata HbA1c > 8% (> 64 mmol/mol)
- con ipoglicemia:
  - severa → CGM fortemente raccomandato;
  - frequente, ricorrente, inavvertita → CGM raccomandato;
- con elevata variabilità glicemica, indipendentemente dal valore di HbA1c;
- con diabete instabile che determina frequenti accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni;
- donne diabetiche tipo 1 che desiderano programmare una gravidanza o in gravidanza.

## **Indicazioni in situazioni particolari (uso estemporaneo, non continuativo)**

1. ottimizzazione metabolica mediante correzione estemporanea dello schema terapeutico in situazioni particolari (es. ospedalizzazione, malattie intercorrenti, attività sportiva, viaggi, attività lavorative particolari);
2. regolazione algoritmi di infusione insulina in ICU.

## **C. Indicazioni all'utilizzo del sistema ibrido Flash Glucose Monitoring (FGM)**

Si tratta di una nuova opzione per il monitoraggio del glucosio nei fluidi interstiziali che, come riportato in premessa, può essere di supporto per la gestione del diabete sia nei pazienti in terapia multiiniettiva, come in quelli in terapia con microinfusore.

Tuttavia la tecnologia, pur molto promettente, richiede ulteriori conferme prima di poter essere disseminata in modo generalizzato. Pertanto si ritiene di assicurarne per un periodo sperimentale di un anno l'erogazione a carico del SSR secondo i criteri di seguito riportati. L'utilizzo durante tale periodo sperimentale va attentamente monitorato nei suoi risultati, in termini di efficacia e di effetti collaterali, sia da parte dei singoli prescrittori. Infatti, ai fini della valutazione della prosecuzione dell'erogazione a carico del SSR, saranno valutati i risultati secondo determinati indicatori che i centri prescrittori sono tenuti obbligatoriamente a monitorare e registrare. Eventuali variazioni in termini di fornitura potranno essere rivisti anche alla luce della proposta di aggiornamento dei LEA attualmente in fase di discussione e in cui, nelle bozze ad oggi presentate, è previsto che siano aggiornati, rispetto a quanto finora previsto, anche i dispositivi per il controllo glicemico nelle persone affette da diabete.

Il nuovo sistema FGM può essere utilizzato nei pazienti diabetici di tipo I in terapia multiiniettiva o con microinfusore che presentano:

- HbA1c con valori maggiori a 8% nonostante l'ottimizzazione della terapia e la buona gestione da parte del paziente;
- pratica abituale della conta dei CHO e almeno 6 rilevazioni routinarie al dì della glicemia;
- ipoglicemie gravi, ripetute, inavvertite;
- inserimento in un programma di educazione terapeutica strutturata che permetta al paziente stesso di utilizzare al meglio il sistema in uso, raccogliendo correttamente i dati, modificando la propria terapia insulinica sulla base dei dati glicemici raccolti in maniera strutturata della dieta e della attività fisica. Il medico prescrittore è responsabile dell'avvio di tale programma e della valutazione nel tempo.

I centri prescrittori, per il tramite delle aziende sanitarie, si impegnano a trasmettere ogni 3 mesi la situazione relativamente ai pazienti immessi in trattamento con tali dispositivi.

#### **D. Indicazioni all'uso del sistema integrato microinfusore-monitoraggio continuo della glicemia (SAP)**

Un utilizzo del sistema integrato microinfusore-monitoraggio continuo della glicemia "real time" (SAP) permette un'ottimizzazione metabolica migliore dell'utilizzo del solo microinfusore abbinato all'autocontrollo glicemico.

La SAP è indicata in:

##### **In età pediatrica (<18 anni con DM 1):**

- con ipoglicemia:
  - severa → CGM fortemente raccomandato;
  - frequente, ricorrente, inavvertita → CGM raccomandato
- con inadeguato controllo metabolico (HbA1c > 8,5%-69 mmol/mol);
- con elevata variabilità glicemica, indipendentemente dal valore di HbA1c;

##### **Negli adulti:**

- con ipoglicemia:
  - severa → CGM fortemente raccomandato;
  - frequente, ricorrente, inavvertita → CGM raccomandato;
- con inadeguato controllo metabolico (HbA1c > 8%-64 mmol/mol);
- con elevata variabilità glicemica, indipendentemente dal valore di HbA1c;
- con diabete instabile che determina frequenti accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni;
- donne diabetiche tipo 1 che desiderano programmare una gravidanza o in gravidanza;
- ottimizzazione metabolica in condizioni di rischio ipoglicemico (condizioni lavorative particolari)

##### **Prevede affidabilità del paziente all'uso continuativo dello strumento**

##### **Controindicazioni:**

1. assolute: nessuna;
2. relative: difficoltà di gestione

#### **E. Motivazione e continuità d'uso dei dispositivi CGM**

L'uso dei dispositivi CGM va discusso e concordato con il paziente (o tutori/genitori nel caso di pazienti pediatrici) e la motivazione all'uso continuato dei medesimi dispositivi è un prerequisito che va accertato ad ogni visita o controllo.

E' raccomandato in pazienti con capacità adeguate alla gestione degli stessi e inseriti in un contesto favorevole e adeguato all'uso del dispositivo.

La valutazione sulla continuità d'uso dei dispositivi è condizionata al raggiungimento a 12 mesi degli obiettivi specifici che ne hanno determinato l'indicazione. Per quanto riguarda il sistema ibrido, erogabile a carico del SSR per un periodo sperimentale di un anno, la valutazione per la prosecuzione

d'uso a carico del SSR, sarà effettuata a 12 mesi dall'entrata in vigore del presente provvedimento sulla base dei dati relativi a pazienti in terapia da almeno 6 mesi:

- riduzione e mantenimento per sei mesi ( secondo le rilevazioni al follow up ogni 3-4 mesi) della HbA1c di almeno 5.5 mmol/ moli (0,5%);
- documentata riduzione degli episodi ipoglicemici gravi (definiti come gli episodi di glicemia < 70 mg/dl nei quali l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia) (45);
- riduzione della glicemia media;
- riduzione della % di valori di glicemia superiori al target glicemico;
- aumento della % di valori di glicemia compresi nel target glicemico (definito come 70-180 mg/dl);
- riduzione della % di valori di glicemia inferiori a 70 mg/dl;
- riduzione degli eventi di glucosio basso;
- riduzione della durata media (espressa in ore) trascorsa in ipoglicemia;
- aderenza dei pazienti al programma di cura (controlli e follow up).

Tutti i dispositivi sono utilizzabili nel rispetto delle modalità e delle indicazioni regolarmente autorizzate. Per i pazienti pediatrici è richiesta la compilazione di un modulo di consenso per l'utilizzo di tecnologie CGM.

La valutazione del raggiungimento degli obiettivi specifici nel singolo paziente sarà svolta dal centro prescrittore a 6 e 12 mesi , con visite intermedie di controllo ogni 3-4 mesi, con relazione finale alla fine dell'anno.

Ogni centro nel report trimestrale presenterà l'aggiornamento sull'arruolamento dei pazienti e la loro situazione clinica.

## **REQUISITI MINIMI DEI CENTRI DIABETOLOGICI O AMBULATORI DIABETOLOGICI CHE PRESCRIVONO DISPOSITIVI MEDICI INNOVATIVI**

I Centri Diabetologici o Strutture di Diabetologia che forniranno e seguiranno i pazienti candidati a monitoraggio continuo della glicemia dovranno presentare i seguenti requisiti minimi:

- presenza di un team multi-disciplinare per la gestione del paziente, che includa medici, infermieri e dietista con documentata formazione sulla “conta dei carboidrati”, tutti esperti nelle problematiche del trattamento del DM con dispositivi innovativi e nella educazione terapeutica e una documentata formazione e competenza come previsto dal Piano Nazionale Diabete;
- raccolta sistematica delle informazioni cliniche mediante cartella clinica informatizzata, al fine di tracciare e condividere il processo assistenziale del paziente e per la valutazione di qualità delle cure erogate;
- evidenza di un piano diagnostico-terapeutico-assistenziale dedicato al DMT1 con programma di educazione terapeutica strutturata e verificata;
- evidenza di aggiornamento annuale sul DMT1 del team dedicato;
- possibilità di fornire ai fruitori, in caso di necessità, consulenze/informazioni (anche telefoniche).

### **Tali requisiti sono finalizzati al raggiungimento dei seguenti obiettivi:**

- eseguire una corretta selezione dell’assistito eleggibile per l’utilizzo dei dispositivi, nel rispetto di criteri e raccomandazioni condivise, minimizzando le prescrizioni non appropriate;
- fornire all’assistito un programma di educazione dietetico-terapeutica strutturato per migliorare l’adesione e l’autogestione della terapia e il corretto impiego del dispositivo;
- verificare periodicamente il raggiungimento del risultato atteso nell’uso degli strumenti innovativi per valutare l’opportunità del proseguimento d’uso;
- implementare strumenti e procedure idonei a ridurre il potenziale rischio e i costi, personali e sociali, connessi a un uso non efficace dei dispositivi medici;
- garantire al paziente la continuità di presa in carico;
- monitorare periodicamente la qualità del processo assistenziale attraverso specifici indicatori;
- monitorare i costi.

### **Formazione**

I centri di diabetologia e le strutture di diabetologia coinvolti nell’assistenza delle persone con diabete idonei all’avvio del paziente alle nuove tecnologie dovranno aderire ad un programma formativo specifico, ovvero evidenza di formazione per il team multidisciplinare dedicato alle tecnologie pari ad almeno 1 giorno/anno (6 ore).

## PROCEDURA PER L'AVVIO DEL MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA

- 1) Il team diabetologico individua il paziente secondo le indicazioni e le controindicazioni sopra riportate.
- 2) Nell'ambito di uno **specifico patto di alleanza per la salute tra il team diabetologico** ed il paziente, la Struttura Diabetologica provvede all'educazione, all'addestramento all'utilizzo del monitoraggio continuo del paziente.
- 3) Tra i modelli disponibili viene individuato lo strumento più adatto al paziente e viene applicato per il periodo ritenuto indicato.
- 4) In caso di utilizzo continuativo del CGM o di utilizzo di sistema integrato CGM e CSII, individuato lo strumento più adatto (nell'ambito di quelli disponibili e acquistati con procedura di gara centralizzata, tranne casi singoli e motivati), viene applicato per un periodo di prova di almeno un mese al fine di verificare l'efficacia terapeutica e la capacità di gestione.

Al termine di tale periodo il medico della Struttura di Diabetologia dovrà redigere la richiesta di fornitura, da parte dell'Azienda per l'Assistenza Sanitaria di residenza, del CGM e del relativo materiale di consumo (sensori e trasduttori).

### **Al fine di ottenere risultati utili dal punto di vista clinico, come dimostrato dai dati di letteratura, è importante che:**

- in caso di uso retrospettivo del CGM lo strumento per la registrazione dovrebbe essere in dotazione del servizio di diabetologia con una fornitura sufficiente secondo modalità definite a livello aziendale;
- in caso di un utilizzo "real time" in modalità continuativa o intermittente, deve essere assicurata la fornitura di sensori in numero sufficiente a coprire almeno 270 gg/anno (70% dell'anno).

## PRESCRIVIBILITÀ DEI SENSORI PER IL MONITORAGGIO IN CONTINUO DEL GLUCOSIO

Per quanto riguarda l'erogazione del materiale si suggerisce che venga rilasciato previa compilazione di apposita relazione con erogazione del materiale ogni 3 mesi (per monitorare la data di scadenza del materiale stesso).

L'erogazione ai pazienti avviene tramite le aziende sanitarie.

### **Rivalutazione annuale del paziente**

La Struttura diabetologica, al fine di monitorare i benefici in termini metabolici o personali al paziente del GCM o sistema ibrido, provvede ad effettuare mediamente un controllo ogni 3-4 mesi, nonché una rivalutazione annuale del paziente.

Il Medico prescrittore provvederà a redigere un report specifico riguardante il download dei dati glicemici dal sistema di monitoraggio, i benefici metabolici e la gestione del paziente ad ogni controllo ed alla valutazione annuale (cfr.app.3)

Qualora l'utilizzo del CGM o sistema ibrido non apportasse benefici in termini metabolici o personali al paziente, allora non deve essere continuato.

## INDICATORI

N° di pazienti pediatrici/adulti in CGM per > 270 gg/anno / n° pazienti con DM1 per centro utilizzatore

N° pazienti pediatrici/ adulti in SAP con utilizzo sensore > 270 gg/anno / n° pazienti con DM1 per centro utilizzatore

N° pazienti pediatrici/adulti in flash monitoring/ n° pazienti con DM1 per centro utilizzatore

N° pazienti pediatrici/ adulti con riduzione HbA1c > 0,5% (5,5 mmol) a 12 mesi dall'inizio del monitoraggio continuo della glicemia / totale pazienti in monitoraggio continuo glicemia con qualsiasi sistema per centro utilizzatore

N° pazienti adulti con monitoraggio continuo ed HbA1c < 8%-64 mmol/mol)/totale pazienti con monitoraggio continuo con inadeguato controllo metabolico (HbA1c > 8%-64 mmol/mol) ad inizio terapia

---

Al fine di facilitare e uniformare i percorsi prescrittivi in appendice sono riportati, quale parte integrante del presente allegato A, la modulistica da utilizzare per la prescrizione e monitoraggio.

**Appendice 1:** Monitoraggio continuo della glicemia (CGM real time e retrospettivo) nel DM insulino-trattato. Piano terapeutico.

**Appendice 2:** Monitoraggio continuo della glicemia con sistema Flash Monitoring nel paziente con DM insulino-trattato. Piano Terapeutico e modulo di valutazione.

**Appendice 3:** Report analisi dati download Holter glicemico/valutazione benefici per il paziente

**Appendice 4:** Modulo per consenso all'utilizzo di dispositivi nei pazienti pediatrici

## BIBLIOGRAFIA E ALTRI PRINCIPALI RIFERIMENTI

- 1) Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID Tecnologie e diabete. Indicazioni cliniche al monitoraggio continuo del glucosio. Il giornale di AMD 2010;13:15-21
- 2) T Bailey, B W Bode, MP Christiansen, LJ Klaff, S Alva. The performance and usability of a factory calibrated Flash Glucose Monitoring System: Diabetes Technology and Therapeutics 2015: 17(11). DOI: 10.1089/dia.2014.0378
- 3) D Rodbard. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. Diabetes Technology and Therapeutics 2016, vol 18 (Suppl. 2); DOI: 10.1089/dia.2015.0417.
- 4) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008;1359:1464-1476.
- 5) Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. Diabetes Technol Ther 2008;10:377-378.
- 6) Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2006;29:2730-2732
- 7) Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1378- 1383
- 8) Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors Predictive of Use and of Benefit from Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2009 Aug 12. [Epub ahead of print].
- 9) Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-controlled Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2009 May 28. [Epub ahead of print].
- 10) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin- pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010;363:311-32.
- 11) Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. Pediatr Diabetes 2012;13:6-11.
- 12) Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema – Mensah E, Strayhorn G, Ofili EO, Unpierrez GE. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol 2012; 6(5): 1094-1102.
- 13) Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. Diabet Med 2011;28:1158-116.
- 14) Szybowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and metaanalysis of randomized trial. Eur J Endocrinol 2012; 166 (4): 567-74
- 15) Wojcechowski P, Rya P, Lipowska A, Gawaska M, Maaedki MT. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose and type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wn 2011;121 (10): 333-343.
- 16) Langendam M, Luijck Ym, Hooft L, DeVries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Databas Syst Rev 2012 Jan 18;1:CD008101
- 17) Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. Improvement in Glycemic Excursions with a transcutaneous, Real-Time Continuous Glucose Sensor. A randomized controlled trial. Diabetes Care, 2006, 29:44-50.
- 18) Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg S.K, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh, JB, Lee SW, and Kaufman FR, for the ASPIRE. In-Home Study Group Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-32
- 19) Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. Diabetes Technol Ther. 2012;14:644-7.



- 20) New JP, Ajjan R, Pfeiffer AFH, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). *Diabetic Medicine* 2015, 32: 609-617.
- 21) Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-347.
- 22) Battelino T, Conget I, Olsen B, Schatz – Fuhrmann I, Homme I E, Hoogma R. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2012 55(12): 3155-3162.
- 23) Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2001; 1:82-85.
- 24) Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008; 337:a1680.
- 25) Sherita Hill Golden et al: Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Jul. Report No.: 12-EHC036-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
- 26) Kamble S et al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy in Adults with Type 1 Diabetes in the United States. *Value in Health*, 2012; 15: 632 – 638.
- 27) Vigersky RA. The Benefits, Limitations, and Cost -Effectiveness Advanced Technologies in the Management of Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2015; 9 (2): 320-330.
- 28) S Roze, J Smith- Palmer, WJ Valentine, M Cook, M Jethwa, S de Portu, JC Pickup. Long term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a UK perspective. *Journal of Medical Economics* 2015 October 29. Doi: 10.3111/171369998.2015.1113979.
- 29) Freckmann G, Plaus S, Link M, Zschornack E, Klotzer H-M, Haug C. Performance Evaluation of Three Continuous Glucose Monitoring Systems: Comparison of six Sensor per Subject in Parallel. *J Diabetol Sci Technol* 2013; 7(4): 842-853.
- 30) Wang X: Application of the continuous glucose monitoring system (CGMS) in the 72-hour fast test in two patients with hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 6:883-886, 2004.
- 31) Conrad SC, Mastrototaro JJ, Gitelman SE. The use of a continuous glucose monitoring system in hypoglycaemic disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:281-288, 2004.
- 32) Hershkovitz E, Rachmel A, Ben Zaken H. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type 1. *J Inherit Metab Dis* 24:863:869, 2001
- 33) Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 21:691-696, 2001.
- 34) Kasapkara AS, Cinasal Demir G, Hasanoaylu A, Taimer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68 (1): 101-105.
- 35) O'Riordan SMP, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Grealley P, Canny G, et al Validation of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care* 32:1020-1022, 2009.
- 36) Tanenberg RJ, Pfeifer MA: Continuous glucose monitoring system: a new approach to the diagnosis of diabetic gastroparesis. *Diabetes Technol Ther* 2 (Suppl. 1):S73-S80, 2000.
- 37) Faradji RN, Monroy K, Riefkohl A, et al: Continuous glucose monitoring system for early detection of graft dysfunction in allogenic islet transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 38:3274-3276, 2006
- 38) Visavachaipan N, Aledo A, Franklin BH, Brar PC. Continuous glucose monitoring: a valuable monitoring tool for management of hypoglycemia during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15 (1): 97-100.
- 39) Hirsch IB, O'Brien KD: How to best manage glycemia and non-glycemia during the time of acute myocardial infarction. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14 (suppl 1): s22-32.
- 40) Bridges BC, Preissig CM, Maher KO, Rigby MR. Continuous glucose monitors prove highly accurate in critically ill children. *Crit Care*. 2010;14(5):R176.

- 41) Boom DT, Sechterberger MK, Rijkenberg S, Kreder S, Bosman S, Wester JPJ, van Stijn I, DeVries JH, van der Voort PHJ. Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Critical Care* 2014, 18:453.
- 42) Standards of Medical Care in Diabetes 2017. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 37 (suppl. 1):S48-S56.
- 43) APEG-ADS 2011. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J et al. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. 2011.
- 44) NICE 2010. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline 15 Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2010.
- 45) Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2016. Ed. Infomedica.
- 46) OSTEBA 2012. Clinical Practice Guideline for Diabetes Mellitus Type 1. 2012.
- 47) SIGN 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. 2010.
- 48) Hammond PJ, Amiel SA, Dayan CM, Kerr D, Pickup JC, Shaw JAM, Campbell FM, Greene SA, Hindmarsh PC; on behalf of the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and endorsed by the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED). ABCD position statement on continuous glucose monitoring: use of glucose sensing in outpatient clinical diabetes care. *Pract Diab Int.* 2010;27:66-68.
- 49) Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S et al. Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by the ISPED. *Acta Diabetol* 2013; Oct 27. [Epub ahead of print]
- 50) Trang T et al. Effect of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension vs Standard Insulin Pump Therapy on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2013;310:1240-1247.
- 51) Garg S et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Mar;14(3):205-9.
- 52) Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, Blaesig S, Remus K, Roy A et al. The PILGRIM study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:338-47.
- 53) Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management  
NICE guideline Published: 26 August 2015 nice.org.uk/guidance/ng18
- 54) Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline Published: 26 August 2015  
nice.org.uk/guidance/ng17
- 55) Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline  
Published: 25 February 2015 nice.org.uk/guidance/ng3
- 56) *Diabetes Technol Ther.* 2015 Feb;17(2):96-104. Continuous subcutaneous insulin infusion in Italy: third national survey.  
Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R; Italian Study Group on Diffusion of CSII

## APPENDICE 1

### Monitoraggio continuo della glicemia (CGM real time e retrospettivo) nel DM insulino-trattato

#### Piano terapeutico

Unità operativa del Medico prescrittore \_\_\_\_\_

Nome e Cognome del Medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Età \_\_\_\_\_

Sesso M F

Codice fiscale \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

AUSL di residenza \_\_\_\_\_ MMG \_\_\_\_\_

Diagnosi \_\_\_\_\_

Tipologia prodotto (§) \_\_\_\_\_

Classificazione Nazionale Dispositivi (CND) \_\_\_\_\_ Codice repertorio \_\_\_\_\_

#### Motivazione clinica della scelta del dispositivo

##### 1. CGM REAL-TIME nel Diabete Mellito tipo 1

HbA1c non a target * :	
Sindrome da ipoglicemie inavvertite (unawareness)	
Documentati episodi di ipoglicemia ricorrente che interferiscono negativamente con la qualità di vita e/o episodi di ipoglicemia severa ( $\geq 1$ episodio/ anno)	
Gravidanza	
Altro**:	

## 2. CGM retrospettivo

HbA1c non a target * :	
Sindrome da ipoglicemie inavvertite (unawareness)	
Ipoglicemie frequenti	
Ipoglicemie notturne	
Altro*:	

\* Vedi target: pediatrico, adulto, gravidanza

\*\*Vedi: specificare, vedi "indicazioni"

Indicare tipologia e quantità del materiale di consumo necessario per n \_\_\_\_\_ mesi di terapia:

Materiali di consumo	Quantità	Tipologia prodotto (§)

\*: dispositivi acquistati secondo percorsi di acquisto centralizzato salvo specifiche eccezioni da motivare caso per caso.

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del Medico prescritto

## APPENDICE 2

### Monitoraggio continuo della glicemia con sistema Flash Monitoring nel paziente con DM insulino-trattato. Piano Terapeutico e modulo di valutazione

Unità operativa del Medico prescrittore \_\_\_\_\_

Nome e Cognome del Medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Età \_\_\_\_\_ Sesso M F

Codice fiscale \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

AUSL di residenza \_\_\_\_\_ MMG \_\_\_\_\_

Diagnosi \_\_\_\_\_

Tipologia di prodotto \_\_\_\_\_

Classificazione Nazionale Dispositivi (CND) \_\_\_\_\_ Codice repertorio \_\_\_\_\_

#### Motivazione clinica della scelta del dispositivo:

HbA1c non a target (> 8%) :	
Ipoglicemie frequenti, gravi, Ipoglicemie notturne o Sindrome da ipoglicemie inavvertite (unawareness)	
N°controlli glicemici quotidiani > 6	
Altro*:	

\* abile CHO counting etc

**Target glicemico** : glicemie tra \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_ mg/dl

**Indicare tipologia e quantità del materiale di consumo necessario per n.....mesi di terapia:**

Materiali di consumo	Nome commerciale, misura e codice ref	Quantità

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del Medico prescrittore

**Valutazione raggiungimento obiettivi**

	<b>basale</b>	<b>6 mesi</b>	<b>12 mesi</b>
HbA1c			
N° ipoglicemie			
Glicemia media			
% di valori di glicemia superiori al target glicemico			
% di valori di glicemia compresi nel target glicemico (definito come 70-180 mg/dl) o specifico per il paziente			
% di valori di glicemia inferiori a 70 mg/dl			
Eventi di glucosio basso			
Durata media (espressa in ore) trascorsa in ipoglicemia			
Aderenza al piano di cura			

Commento finale: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

**Timbro e firma del Medico prescrittore**

## APPENDICE 3

### REFERTO CON ANALISI DATI DOWNLOAD HOLTER GLICEMICO/VALUTAZIONE BENEFICI PER IL PAZIENTE

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Età \_\_\_\_\_

Sesso M F

Durata di malattia/Diagnosi \_\_\_\_\_

Terapia in atto \_\_\_\_\_

Periodo di monitoraggio \_\_\_\_\_

**Indicazione all'Utilizzo :**

- Diagnostico
- Terapeutico

**Modalità di registrazione :**

- Real TIME
- Retrospektivo
- Flash Monitoring

Sul modello utilizzato va fatto riferimento a procedure acquisto centralizzato tranne casi specifici che vanno motivati secondo organizzazione aziendale.

**Dati di outcome clinico :**

- Media Glicemica: mg/dl (escursioni da \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_)
- Deviazione Standard (DS) :
- n° ipoglicemie nel periodo di registrazione :
- Percentuale di tempo in range glicemico (70-140 mg/dl):
- Percentuale di tempo sotto 70 mg/dl:
- Percentuale di tempo sopra 140 mg/dl:

**Valutazione dell'andamento ai pasti**

- media e DS pre-pasto
- media e DS post-pasto
- delta pre-post pasto

**Intervento Terapeutico /Modifiche terapeutiche** \_\_\_\_\_

**Variazioni metaboliche/gestionali rispetto ai controlli precedenti** \_\_\_\_\_

**Prosegue/ non prosegue il monitoraggio continuo della glicemia** \_\_\_\_\_

**Data**

**Il Medico**

## APPENDICE 4

### CONSENSO PER L'UTILIZZO DI TECNOLOGIE PER IL MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN ETA' PEDIATRICA

Cognome del paziente \_\_\_\_\_ Nome del paziente \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Patologia Diabete Mellito Tipo:

#### Prescrizione proposta:

Noi sottoscritti: Padre \_\_\_\_\_

Madre \_\_\_\_\_

Tutore \_\_\_\_\_

Dichiaro di non essere decaduti dalla potestà genitoriale e di non essere sottoposti, da parte dell'autorità giudiziaria, a provvedimenti limitativi sul minore:

Dichiaro, inoltre, di essere stati adeguatamente informati dal team curante (nello specifico, dal Dott./Dott.ssa \_\_\_\_\_) e di aver ricevuto una specifica istruzione per la gestione domiciliare

Di aver ricevuto istruzioni anche scritte che abbiamo capito e discusso con il team curante e che è nostra intenzione seguire scrupolosamente;

Di aver compreso dalle spiegazioni impartiteci:

I possibili vantaggi che il corretto utilizzo dello strumento permette di ottenere

I possibili rischi commessi all'utilizzo della metodica

Le avvertenze sull'utilizzo della metodica

Dichiaro di aver avuto risposte esaurienti a tutti i nostri quesiti:

Preso atto della situazione illustrataci, accettiamo spontaneamente, liberamente ed in piena coscienza la procedura proposita:  **SI**  **NO**

**Firma padre** \_\_\_\_\_

**Firma madre** \_\_\_\_\_

**Firma tutore** \_\_\_\_\_

**Firma paziente** \_\_\_\_\_

**Data e luogo** \_\_\_\_\_

**Timbro e firma del medico** \_\_\_\_\_

IL PRESIDENTE

IL SEGRETARIO GENERALE