

## **RELAZIONE TECNICA ILLUSTRATIVA DELL'APPLICAZIONE CLINICA CUI SONO DESTINATI I DISPOSITIVI OGGETTO DELL'APPALTO (microinfusori di insulina, sensori per il monitoraggio del glucosio e sistemi integrati)**

In Italia, nel 2013 i soggetti con DMT1 in trattamento con CSII erano circa 10,000 di cui l'81% di età adulta, di sesso femminile per il 57%. Il 61% di questi soggetti utilizzava un microinfusore convenzionale e il restante un sistema con sensore (sensor-augmented pump, SAP) (1). L'impiego di CSII permetteva il raggiungimento del target glicemico in misura superiore del 6% di pazienti rispetto al trattamento con dosi multiple di insulina (MDI). Di interesse è il rilievo che questo vantaggio era simile nei due sessi, soprattutto alla luce del fatto che le donne raggiungono meno frequentemente l'obiettivo di HbA1c rispetto agli uomini nonostante un trattamento che generalmente risulta essere più intensivo e più precoce.

Il rapporto costo-efficacia del trattamento con CSII rispetto a MDI è stato oggetto di uno studio (2) pragmatico, multicentrico, randomizzato nel quale i partecipanti allo studio, dopo addestramento strutturato sulla terapia insulinica flessibile, sono stati randomizzati a terapia con CSII o MDI. Lo studio dimostrava un miglioramento con CSII con una differenza di HbA1c pari a 0,36%. L'analisi ha mostrato un miglioramento significativo della qualità di vita e di altri outcomes relativi al paziente (patient related outcomes).

Altri studi (3) hanno riportato un vantaggio sostanziale a favore dell'utilizzo del CSII, in particolare nei soggetti con valori di emoglobina glicata più elevati

Unp studio osservazionale (4) in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni, ha utilizzato come approccio valutativo il propensity score matching (PSM) con l'obiettivo di garantire una più solida confrontabilità delle popolazioni studiate. Lo studio ha dimostrato un vantaggio a favore di CSII in termini di qualità del controllo glicemico, della riduzione del rischio di ipoglicemia severa e coma ipoglicemico, di chetoacidosi diabetica e chetoacidosi severa.

Il registro nazionale svedese del diabete ha tentato di confrontare la terapia con CSII rispetto a quella MDI in una popolazione sufficientemente rappresentativa delle persone con DMT1, con l'obiettivo di valutare di questo approccio terapeutico sul rischio cardiovascolare e sulla mortalità (5) dimostrando un sostanziale beneficio per il trattamento con CSII.

Quando si analizzano i soggetti con un ridotto numero di eventi ipoglicemici (1-2 episodi nel corso del follow-up) non si riesce a distinguere un vantaggio del trattamento con CSII. Al contrario, se vengono presi in considerazione i soggetti con più di 3 episodi di ipoglicemia severa, allora si rende evidente il vantaggio di CSII.

I microinfusori più recenti integrano il monitoraggio continuo della glicemia e CSII. Questi dispositivi sono dotati di un algoritmo in grado di sospendere l'infusione di insulina quando i livelli di glicemia scendono sotto una soglia stabilita (sistema LGS) o, addirittura, anticipare la sospensione di erogazione di insulina in caso di previsione di ipoglicemia imminente (sistema PLGS) (6). In uno studio (7) nel quale sono stati reclutati 95 pazienti, adulti e bambini con DMT1 già in trattamento con CSII da almeno 6 mesi, con HbA1c  $\leq 8,5\%$  e storia di ipoglicemia asintomatica, è stato dimostrato che, con SAP integrata con sistema LGS, gli episodi di ipoglicemia severa si azzeravano a fronte della persistenza di ipoglicemia severa nei soggetti con la sola CSII.

Le indicazioni cliniche alla terapia con microinfusori sono pertanto:

1. Controllo glicemico inadeguato, malgrado terapia insulinica intensiva multi iniettiva (HbA1c  $> 8,5\%$ ), anche nei bambini di età inferiore a 12 anni;

2. ipoglicemie: a. inavvertite b. notturne c. severe
3. estrema sensibilità insulinica (terapia insulinica  $< 0,4$  U/kg);
4. programmazione della gravidanza o gravidanza in atto;
5. necessità di flessibilità per lo stile di vita: tutte le condizioni in cui la tipologia di vita del paziente (lavoro a turni, frequenti viaggi, attività fisica non prevedibile) non consenta di raggiungere gli obiettivi metabolici con la terapia insulinica multi-iniettiva;
6. gastroparesi;
7. trapianto renale
8. frequenza elevata di ospedalizzazioni o di visite ambulatoriali urgenti per episodi di scompenso acuto;
9. difficoltà ad accettare le iniezioni multiple (soprattutto in pediatria).

Per quanto riguarda i sistemi di rilevazione continua del glucosio (sensori)

Gli esperti della Società italiana di diabetologia, in un apposito documento di consenso, focalizzano l'attenzione sui pro e contro dei nuovi sistemi di monitoraggio continuo del glucosio. Come gli autori asseriscono, nel documento viene delineato un consenso tra i diabetologi italiani riguardo alle caratteristiche delle tecnologiche rtCGM e FGM e viene presentato un approccio omogeneo al loro utilizzo da parte degli operatori sanitari italiani. La maggior parte degli esperti interpellati considera l'rtCGM e l'FGM come due tipi differenti di tecnologie per la misurazione del glucosio nel liquido interstiziale sottocutaneo (interstitial subcutaneous fluid, ISF) e le considera entrambe superiori all'SMBG (self-monitoring of blood glucose). Inoltre, vi è un robusto consenso riguardo al fatto che l'rtCGM e l'FGM riducono il rischio di ipoglicemia, prolungano il tempo trascorso entro il target glicemico e aumentano la soddisfazione nei confronti del trattamento e probabilmente sono utili nei pazienti con ipoglicemia asintomatica.

Pertanto è raccomandato l'uso di questi presidi

- 1) Nei pazienti con DM1 con insufficiente controllo glicemico persistente nel tempo e/o con ipoglicemie gravi o inavvertite nonostante l'ottimizzazione della terapia insulinica
- 2) È consigliato durante la gravidanza nelle donne con DM1
- 3) Può essere utile in pazienti in cui, per condizioni lavorative o stili di vita in cui un controllo molto frequente è consigliabile, ma non praticabile
- 4) Può essere utile in persone con diabete tipo 2 fragili o instabili o diabete secondario con instabilità metabolica o con sospetta gastroparesi diabetica in compenso non ottimale

#### **Bibliografia:**

1. Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Italy: Third National Survey. *Diabetes Technol Ther* 17: 96-104, 2015.
2. Heller S, White D, Lee E, et al. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: The REPOSE Trial. *Health Technol Assess* 21: 1-278, 2017.
3. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care* 25: 2074-80, 2002.
4. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA - J Am Med Assoc* 318: 1358-1366, 2017.
5. Li Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: Observational study. *BMJ* 350: h3234, 2015.

6. Davis T, Salahi A, Welsh JB, Bailey TS. Automated insulin pump suspension for hypoglycaemia mitigation: Development, implementation and implications. *Diabetes, Obes Metab* 17: 1126-32, 2015.
7. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. 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 – J Am Med Assoc* 310: 1240-7, 2013.