

Accuratezza dei Sistemi CGM - Position Statement

Gruppo di Lavoro intersocietario AMD–SID

Introduzione

I sistemi per il monitoraggio in continuo del glucosio (countinuous glucose monitoring, CGM), rappresentano la prima scelta per il controllo glicemico in diverse tipologie di soggetti affetti da diabete. Infatti, se fino a qualche anno fa tali dispositivi venivano indicati quasi esclusivamente nella gestione del diabete di tipo 1, nelle più recenti linee guida internazionali [1] sono raccomandati anche nella gestione del diabete di tipo 2 trattato con insulina (multiniettiva o basale), con farmaci che possono esporre a rischio ipoglicemico, ma anche in tutte le condizioni dove il CGM possa portare a un beneficio, eventualmente anche in maniera non continuativa.

Anche le linee guida nazionali AMD-SID riguardanti la gestione del diabete di tipo 2, nella loro ultima versione aggiornata ad ottobre 2025, raccomandano il monitoraggio glicemico in continuo anche nelle persone con diabete mellito di tipo 2 in trattamento insulinico, sia con sola insulina basale che in basal-bolus e in trattamento farmacologico non insulinico. In questa popolazione l'efficacia è particolarmente evidente in persone con emoglobina glicata $\geq 7\%$ [2].

Inoltre, sono disponibili sempre più dati che suggeriscono l'efficacia di tali dispositivi anche nel diabete gestazionale [3-4]; infine, il loro utilizzo non viene controindicato durante il ricovero ospedaliero [5].

Tali dispositivi offrono possibilità aggiuntive rispetto ai glucometri tradizionali: visualizzare l'andamento del glucosio in maniera dinamica e in tempo reale, prevedere l'effetto futuro sulla base delle frecce di tendenza, avere allarmi che avvisino del raggiungimento o del rischio incipiente di ipoglicemie e iperglicemie, visualizzare l'andamento pregresso, anche attraverso report di sintesi con analisi statistiche personalizzate. Questo rende ragione del ruolo educativo che i sistemi CGM possono svolgere, e giustifica l'efficacia di tali dispositivi anche nei soggetti con diabete non insulino-trattato e, potenzialmente, anche nei soggetti a rischio di sviluppare diabete [6-7].

Numerosi studi clinici sperimentali e dati *real world* hanno dimostrato che l'impiego di sistemi CGM è associato a una riduzione di HbA1c e degli episodi ipoglicemici [8], a una maggior soddisfazione per il trattamento da parte degli utilizzatori [9] e, in ultima analisi, a un rapporto costo-efficacia favorevole [10]. Questi risultati vengono però ottenuti a fronte di un'adeguata formazione della persona con diabete affinché possa trarre il massimo beneficio da tali strumenti, come sottolineato nelle principali linee guida nazionali e internazionali [1].

I CGM hanno quindi certamente rappresentato un cambio di paradigma, sia da un punto di vista clinico perché consentono di acquisire una panoramica completa dell'andamento glicemico e semplificano la gestione della malattia, sia da un punto di vista della nostra conoscenza e interpretazione dell'andamento glicemico, perché l'elaborazione dei dati ottenuti dai sensori CGM ha consentito di introdurre nuove metriche di controllo glicometabolico [11].

Attualmente esistono diversi sistemi per monitoraggio in continuo del glucosio con diverse caratteristiche, che devono essere conosciute dall'equipe specialistica per poter guidare nella scelta più corretta del dispositivo rispetto alla persona che dovrà indossarlo: sia per garantire la migliore

gestione delle problematiche cliniche associate alla malattia, sia per massimizzare l'accettabilità dello strumento e dunque la sua efficacia.

Ogni CGM, infatti, può avere diverse peculiarità in termini di portabilità, aderenza, sede e durata di applicazione, tipologia e possibilità di personalizzazione degli allarmi; risulta pertanto fondamentale conoscere le singole caratteristiche di ogni dispositivo per fornire ad ogni persona il dispositivo che meglio incontra le esigenze personali e cliniche [12].

Prerequisito fondamentale deve però essere l'accuratezza, per garantire l'affidabilità del dato e permettere una gestione sicura che possa fungere da guida nelle decisioni terapeutiche.

Come valutare l'accuratezza dei sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio?

Le linee guida internazionali considerano l'accuratezza come un fattore primario nella scelta di un particolare dispositivo per il monitoraggio del glucosio: fornire dati glicemici affidabili per l'autogestione del diabete è fondamentale per garantire il reale raggiungimento degli obiettivi clinici e promuovere l'aderenza a lungo termine alla terapia nel suo complesso.

Per quanto riguarda i glucometri tradizionali, l'accuratezza è classificata in analitica e clinica: l'accuratezza analitica esprime l'esattezza del dato numerico generato dal glucometro rispetto allo standard di riferimento (di solito YSI, Yellow Springs Instrument); l'accuratezza clinica rappresenta la probabilità di prendere una decisione terapeutica corretta in base al valore ottenuto con il glucometro. La valutazione dell'accuratezza dei glucometri è rigorosamente normata dallo Standard ISO 15197, che vincola qualsiasi strumento debba essere immesso sul mercato [13].

Riguardo al CGM, l'accuratezza deve garantire non solo la sicurezza del dato puntuale ma anche la variazione predittiva del dato stesso generata dall'algoritmo. Quindi l'accuratezza può essere misurata come accuratezza analitica puntuale, accuratezza clinica puntuale e accuratezza del trend.

MARD. La MARD (Mean Absolute Relative Difference) è la metrica in atto più utilizzata per valutare l'accuratezza del CGM. Consiste nella media delle differenze relative assolute (ARD) tra ciascuna misurazione del sensore e il valore glicemico accoppiato di riferimento (YSI, Yellow Springs Instrument o glucometro tradizionale) espressa in percentuale. Una percentuale bassa indica che le letture CGM sono vicine al valore di riferimento. In assenza di standard universalmente condivisi per l'accuratezza del CGM, un valore MARD inferiore al 10% è ampiamente riconosciuto come una soglia sicura per il processo decisionale terapeutico senza ulteriore verifica su glicemia capillare. [14] Il 10% è una misura arbitraria, scelta come valore al quale la curva di relazione tra MARD e rischio ipoglicemico, valutata *in silico*, si appiattisce. In altre parole, per una MARD inferiore al 10% il rischio di ipoglicemia nel momento in cui si assumono decisioni terapeutiche sulla base del valore del sensore non si riduce ulteriormente [15].

A fronte del suo impiego molto esteso, la MARD presenta numerosi limiti: innanzitutto, il suo valore può cambiare anche significativamente in base al numero di determinazioni utilizzate per calcolarla; inoltre, non considera l'effetto della durata del sensore; non prevede un numero minimo obbligato di coppie sensore-strumento di riferimento che devono essere utilizzate per calcolarla; non fornisce informazioni per i differenti intervalli di glicemia (eu-, ipo- ed iperglicemia); non tiene conto della variabilità interindividuale e di quella relativa al tipo di diabete; non distingue i periodi temporali di valutazione (diurno e notturno) e tra discostamento positivo e negativo. La MARD, inoltre, è applicabile solo alla misurazione istantanea (dato statico), ma non all'algoritmo che invece predice la velocità di modifica del valore del glucosio (Rate of Change, ROC) e non è un parametro di accuratezza clinica [16]. Inoltre, YSI è sicuramente il *gold standard* per il riferimento analitico, ma

non sempre è lo strumento più utilizzato per calcolare la MARD. Nel caso in cui si utilizzi come confronto un glucometro tradizionale, l'accuratezza del glucometro stesso diventa un parametro aggiuntivo di potenziale errore.

Pertanto, qualsiasi confronto tra diversi dispositivi basato esclusivamente sul valore della MARD deve essere interpretato con molta cautela.

Altre metriche. In tema di accuratezza analitica, parametri aggiuntivi per una migliore valutazione delle prestazioni del CGM, sono: la differenza media assoluta (MAD), la differenza assoluta relativa di precisione (PARD, Precision Absolute Relative Difference) che indica la differenza media espressa in percentuale delle misurazioni registrate tra due sensori uguali indossati in parallelo dal medesimo individuo, e la concordanza delle misurazioni entro soglie predefinite in diversi intervalli di glicemia [17].

In merito all'accuratezza clinica, l'analisi della griglia di errore di Clarke e Parkes costituisce il parametro più usato. Questa metrica classifica le implicazioni cliniche delle discrepanze tra le letture del sensore e i valori glicemici di riferimento in cinque categorie di rischio, da A (nessun effetto sull'azione clinica) a E (azione clinica modificata con potenziali conseguenze pericolose). Per l'accuratezza clinica, almeno il 95% dei valori misurati dovrebbe rientrare nella zona A o B della griglia, senza che nessuno rientri nella zona E, a indicare che le letture sono clinicamente accettabili per prendere decisioni terapeutiche.

L'accuratezza nei sistemi di somministrazione automatica di insulina (AID)

I sistemi AID hanno dimostrato efficacia in termini di miglioramento del controllo glicemico e della qualità di vita [18]. Dal momento che l'efficacia clinica di un AID dipende in primis dall'accuratezza del CGM, risulta fondamentale che il dato glicemico rilevato sia accurato. Nella prescrizione di un dispositivo AID dovrebbe essere prerequisite irrinunciabile che il sensore utilizzato sia accurato e che tale accuratezza sia stata dimostrata con studi clinici adeguatamente disegnati e condotti, che abbiano valutato le performance del sensore e l'effetto complessivo del sistema.

In un momento in cui nuovi dispositivi AID entrano in commercio, spesso in concorrenza, e a fronte del progressivo sviluppo del concetto di interoperabilità, per cui un sistema AID può interagire con sensori diversi, l'accuratezza di ogni singolo sensore deve essere valutata e garantita da studi clinici rigorosi.

Inoltre, in un'ottica di integrazione tra sensore e AID, dovrebbero essere tenuti in conto anche studi clinici che abbiano valutato le performance dell'AID con ogni singolo sensore, onde evitare che problemi tecnici di connessione/durata del CGM possano impattare con l'efficacia dell'AID stesso.

Quadri normativi

La scelta dell'FDA: il concetto di i-CGM. Nel 2018 la FDA (Food and Drug Administration) ha introdotto gli *special controls* per i sistemi CGM, definendo requisiti minimi di accuratezza per dispositivi in grado di trasmettere i dati a sistemi digitalmente connessi, inclusi gli AID. Tuttavia, tali criteri non specificano adeguatamente il disegno dello studio né le procedure di valutazione, lasciando una significativa lacuna metodologica. Anche lo standard IEC richiamato applica requisiti di accuratezza derivati da ISO 15197, concepiti per gli SMBG e quindi non pienamente trasferibili ai CGM. Questi criteri di valutazione dell'accuratezza, se soddisfatti, introducevano il concetto di i-CGM (*integrated CGM*) [19]: si intende con questa espressione un sensore così accurato da poter essere considerato un dispositivo medico di classe II e utilizzato in maniera integrata con dispositivi in grado di apportare modifiche o suggerimenti terapeutici come nei sistemi per la somministrazione

automatica di insulina (AID) dove il dato del sensore guida l'algoritmo nella modifica della somministrazione di insulina o come nelle smart pen dove il dato del sensore guida il suggerimento relativo al bolo insulinico.

I criteri che devono essere soddisfatti da un dispositivo i-CGM sono più stringenti e specifici rispetto al singolo valore della MARD.

Per essere definito un iCGM, ossia un dispositivo di classe II, secondo la FDA, un dispositivo deve:

1. Dimostrare di avere dati clinici che valutino:
 - a. L'accuratezza nella popolazione nella quale si intende utilizzare il dispositivo
 - b. L'accuratezza nei confronti della glicemia venosa valutata presso un laboratorio certificato
 - c. La performance del dispositivo nell'intera popolazione di utilizzo prevista e nell'intero intervallo di misurazione del dispositivo
 - d. La costanza delle prestazioni analitiche e cliniche per tutto il periodo di utilizzo dichiarato del sensore
 - e. Risultati di performance come indicato nella Tabella 1
 - f. Accuratezza simile nella popolazione pediatrica (o, in alternativa, dichiarare i motivi per cui non è stato testato nella popolazione pediatrica)
 - g. Assenza di lacune clinicamente significative nella disponibilità dei dati del sensore, che impedirebbero ai dispositivi connessi digitalmente di ottenere l'utilizzo previsto, per tutta la durata di vita dichiarata del sensore
2. Garantire letture del glucosio in tempo reale a intervalli di tempo clinicamente significativi ai dispositivi destinati a ricevere i dati del glucosio iCGM
3. Valutare l'accuratezza anche nei confronti di potenziali sostanze interferenti, sia endogene sia esogene
4. Includere misure appropriate per garantire che i sensori monouso non possano essere utilizzati oltre il periodo di utilizzo dichiarato
5. Valutare la sicurezza di utilizzo del dispositivo da parte della persona con diabete cui è destinato
6. Valutare l'accuratezza in ogni sede di inserzione prevista e autorizzata, descrivendo:
 - a. Risultati per diversi intervalli di glicemia (<54 mg/dL, 54-70 mg/dL, 70 -180 mg/dL, 180-250 mg/dL, >250 mg/dL)
 - b. Risultati a fronte di glicemie in salita o discesa
 - c. Frequenza e durata di dati mancanti
 - d. Frequenza di allarmi, descrivendo anche se corretti o non corretti
 - e. Durata del dispositivo.

Risulta quindi fondamentale che i dati clinici di accuratezza riportati dai vari produttori siano valutati in corso di studi clinici rigorosi, che contemplino il confronto con i valori di glucosio venoso, che considerino popolazioni eterogenee, che valutino le performance dello strumento in condizioni glicemiche anche estreme e in corso di rapide variazioni della glicemia. La tipologia di studio condotto infatti porterà all'autorizzazione per l'utilizzo di un determinato dispositivo in una specifica popolazione, evitando che un'indicazione ottenuta da uno studio venga poi estesa a popolazioni non testate nello studio stesso.

La Linea Guida del Working Group on CGM of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC WG-CGM): il concetto di non adjunctive CGM. Recentemente, la Linea guida del IFCC WG-CGM [20] per la valutazione dei sistemi CGM ha proposto uno standard

rigoroso e armonizzato per la valutazione clinica dei sistemi di monitoraggio continuo del glucosio, strutturato su quattro direttrici metodologiche fondamentali:

- 1. Disegno e Procedure dello Studio:** coinvolgimento di almeno 100 partecipanti con diabete in terapia insulinica (di cui l'80% affetti da tipo 1) e utilizzo di almeno 3 lotti di sensori differenti distribuiti tra tutti i partecipanti. Per garantire l'indipendenza statistica, l'analisi deve considerare un solo sensore per sito anatomico. La validazione si basa sul confronto tra le letture CGM e misurazioni di riferimento capillari effettuate ogni 15 minuti durante sessioni cliniche controllate. Tali sessioni devono essere distribuite lungo l'intero arco di vita del sensore (in particolare durante le prime 24 ore) e utilizzare dispositivi di riferimento con bias minimo rispetto ai metodi di ordine superiore.
- 2. Distribuzione dei Dati del Comparatore:** almeno il 7,5% dei dati deve ricadere in ciascuna delle regioni glicemiche dinamiche (Low, High, Stable, Alert Low, Alert High) per garantire una copertura statistica adeguata sia in condizioni di ipoglicemia grave e imminente sia in condizioni di iperglicemia grave e imminente.
- 3. Requisiti Minimi di Accuratezza:** vengono previsti 7 requisiti di accuratezza puntuale per validare la concordanza globale e regionale; 3 requisiti di accuratezza del trend, volti a minimizzare l'incidenza di frecce di tendenza errate o fuorvianti; 2 requisiti specifici per il sensore, necessari per identificare e limitare il numero di dispositivi con prestazioni sub-standard.
- 4. Caratterizzazione delle Prestazioni:** oltre alla precisione numerica, si prevede un'analisi multidimensionale che include l'accuratezza clinica, la stabilità temporale del segnale, l'affidabilità degli allarmi e la sicurezza tecnica del dispositivo.

L'integrazione di questi pilastri culminerà nella pubblicazione di report standardizzati sulle prestazioni, fornendo a clinici e pazienti uno strumento oggettivo per confrontare l'efficacia e la sicurezza dei diversi sistemi CGM presenti sul mercato.

Rimangono tuttavia alcuni punti da consolidare: rafforzare l'evidenza a supporto del comparatore capillare, validare o eventualmente ricalibrare i criteri minimi proposti su basi sperimentali più solide, estendere le raccomandazioni a popolazioni vulnerabili e valutare la necessità di requisiti meno stringenti per impieghi meno critici. Nel lungo termine, l'adozione diffusa di questo approccio dovrebbe migliorare la sicurezza del paziente, favorire l'armonizzazione delle letture CGM tra dispositivi diversi e rendere comparabili i risultati di performance tra sistemi differenti.

Regolamentazione in Europa. La necessità che i CGM garantiscano elevate performance in termini di accuratezza impone che anche la comunità europea si doti di norme chiare per assicurare che i dispositivi immessi nel commercio siano accurati, affidabili e quindi, in ultima istanza, sicuri. Al momento, la regolamentazione europea, diversamente da FDA, permette la registrazione della marchiatura CE e quindi la commercializzazione in Europa anche in presenza di dati riportati dal produttore e non pubblicati in letteratura, con limiti evidenti relativi al disegno dello studio, alla popolazione analizzata e all'affidabilità complessiva [21]. Pertanto, persiste il rischio di commercializzazione di dispositivi con accuratezza non ottimale, che può tradursi in esiti metabolici non desiderabili per la persona con diabete. In attesa della definizione di criteri oggettivi e vincolanti da parte delle autorità regolatorie in Europa, un documento di consenso di esperti ha recentemente

proposto degli standard minimi di accuratezza che si allineano con i criteri i-CGM, definendo il concetto di e-CGM [22]. Tra questi criteri minimi proposti emerge la necessità che ogni sensore sia testato in termini di accuratezza nelle sedi anatomiche che poi saranno destinate all'uso, che l'accuratezza sia valutata durante tutta la durata del sensore, durante rapide variazioni glicemiche, all'interno di diversi lotti, che sia valutata l'efficacia della trasmissione del dato e l'effetto di eventuali interferenti.

Nella tabella 2 è riportato il confronto tra le diverse proposte di valutazione dell'accuratezza emerse dalle definizioni di iCGM, eCGM e IFCC WG-CGM.

Accuratezza e procedimenti di procurement

Essendo riconosciuta come una “essential feature”, l'accuratezza dei CGM è un driver strutturale nei processi di procurement, al pari di indicazioni d'uso e certificazioni regolatorie. La MARD fornisce un parametro numerico semplice da trasformare in specifica tecnica minima nei capitolati di gara ma, alla luce di quanto detto, è una misura incompleta che non descrive né la performance nei diversi range glicemici né la variabilità interindividuale o sensore-sensore. In ottica di procurement, una gara basata unicamente sulla “MARD più bassa” rischia di premiare dispositivi con ottimi risultati in condizioni sperimentali favorevoli, ma con prestazioni meno robuste in scenari *real world* (ipoglicemia, esercizio, fine vita sensore). Lo studio di -Dávila-Ruales [23], ad esempio, mostra che solo pochi sensori raggiungono un'elevata accuratezza al di sotto della concentrazione di glucosio pari a 70 mg/dL, evidenziando la necessità di stratificazione per range nei capitolati volta a ridurre questo bias: oltre alla MARD, sarebbe quindi auspicabile la documentazione di dati di accuratezza stratificati per range glicemico, giorno di portata, condizioni dinamiche, e indicatori di accuratezza clinica (percentuale di punti in zone A+B delle error grid, assenza di punti in zona E).

Prende così sempre più valore il ruolo delle certificazioni, in particolare la distinzione regolatoria introdotta dalla FDA tra iCGM, con requisiti stringenti di accuratezza, dati analizzati per l'intera vita del sensore, valutazioni su popolazioni eterogenee e integrazione sicura con device connessi, e CGM non integrati, che ricadono in una diversa classe di rischio. Nei processi di gara questo si traduce nella possibilità di usare lo status di iCGM come criterio oggettivo per selezionare dispositivi con requisiti di accuratezza e interoperabilità già vagliato da un'autorità regolatoria di riferimento.

Sul procurement in Italia, nella redazione di un disciplinare di gara e capitolato tecnico, incide la tensione tra costo del dispositivo medico e qualità del dato rilevato: premiare il costo unitario più basso potrebbe penalizzare i sistemi più avanzati, che hanno spesso costi di produzione e ricerca superiori ma migliori performance cliniche correlate a una minore incidenza di eventi. L'utilizzo della Health Technology Assessment (HTA) con un modello di valutazione multidimensionale che comprende parametri di accuratezza e standard regolatori oltre a quelli economici è considerato dagli esperti di economia sanitaria attualmente uno strumento concreto di supporto ai processi di procurement [24].

L'accuratezza dei CGM, valutata con criteri oggettivi e stringenti come sopra indicato, dovrebbe orientare, pertanto, le gare in tre modi:

- definendo soglie minime di accesso
- permettendo una graduazione qualitativa tra dispositivi sulla base di metriche più avanzate e di dati regolatori
- fornendo l'argomento clinico-economico per preferire, a parità di costo o con sovrapprezzo ragionevole, sistemi che consentono decisioni terapeutiche più sicure e potenzialmente meno eventi avversi nel medio/lungo termine.

Conclusioni

AMD e SID, nella qualità di Società Scientifiche, ritengono fondamentale, per efficacia clinica e la sicurezza delle persone con diabete, che i CGM vengano valutati con criteri rigorosi, così come avviene negli USA con FDA e nel processo autorizzativo del farmaco. Bisogna infatti ricordare che i CGM, proprio nell'ottica di impiego in sistemi in grado di apportare modifiche terapeutiche, risultano essere dispositivi medici con un impatto importante sulla salute dell'utilizzatore e come tali vanno valutati. Auspichiamo pertanto che anche nel nostro paese venga introdotto il concetto di iCGM (o una equivalente serie di criteri oggettivi e stringenti) in un'ottica di tutela della cittadinanza e della salute globale. Nell'attesa di indicazioni normative chiare, condivise e cogenti sulla valutazione dell'accuratezza di un sistema CGM, è fondamentale che, da parte dei clinici, vi sia una conoscenza approfondita del concetto di accuratezza, per poter valutare criticamente i dati riportati in uno studio o nella scheda tecnica di un dispositivo.

Tutto ciò è rilevante non solo per la tutela della sicurezza delle persone con diabete e per la garanzia della gestione della malattia, ma anche dal punto di vista amministrativo, nel momento in cui si voglia disegnare o valutare correttamente un capitolato di gara.

AMD e SID ritengono dunque essenziale promuovere programmi di formazione per gli specialisti che si occupano di diabete, con l'obiettivo di:

- garantire l'adeguata conoscenza del concetto e dei criteri di accuratezza dei dispositivi CGM;
- essere consapevoli delle conseguenze della scarsa accuratezza di un sensore nella gestione clinica della malattia diabetica;
- avere la capacità di valutare criticamente i nuovi sensori disponibili sul mercato;
- promuovere l'impiego e il rispetto di criteri oggettivi e stringenti di accuratezza nelle occasioni istituzionali e nelle sedi amministrative in cui si sia chiamati a valutare la scelta di dispositivi CGM (tavoli tecnici regionali, redazione capitolati di gara, valutazione esiti di gara);
- sensibilizzare a una corretta formazione delle persone con diabete sui limiti di accuratezza dei dispositivi per il monitoraggio in continuo del glucosio e su quando eventualmente confermare il dato derivante dal sensore tramite determinazione della glicemia capillare;
- mantenere viva l'attenzione all'accuratezza dei dispositivi nella fase post marketing, rilevando e segnalando eventuali eventi avversi legati in particolar modo all'accuratezza di un sensore, e tutelando così la salute e la qualità di vita delle persone con diabete.

Tab 1: Criteri minimi accuratezza iCGM [19]

iCGM requisiti di prestazione del controllo	95% LCL
A: Entro 15 mg/dL, <70 mg/dL	>85%
B: Entro 15%, 70-180 mg/dL	>70%
C: Entro 15%, >180 mg/dL	>80%
D: Entro 40 mg/dL, <70 mg/dL	>98%
E: Entro 40%, 70-180 mg/dL	>99%
F: Entro 40%, >180 mg/dL	>99%
G: Entro 20%	>87%
H: CGM < 70 mg/dL & Ref >180 mg/dL	0
I: CGM >180 mg/dL & Ref <70 mg/dL	0
J: CGM ROC >1 mg/dL/min & Ref ROC <-2 mg/dL/min	<1%
K: CGM ROC <-1 mg/dL/min & Ref ROC >2 mg/dL/min	<1%

Tabella 2. Confronto fra le proposte sulla regolamentazione dei criteri di accuratezza dei CGM

	FDA [19]	Consensus EU [22]	IFCC [20]
Terminologia	iCGM	eCGM	Non adjunctive CGM
Inquadramento normativo	Requisito normativo vincolante (21CFR862.1355)	Proposta di "status di conformità" per il mercato EU.	Linee guida tecniche per la standardizzazione globale.
Setting valutazione	In clinica	In clinica	In clinica ogni 15 minuti per diverse ore (fino a 12 ore per sessione), sotto supervisione medica.
Accuratezza Glicemia <70 mg/dL	>85% delle letture entro 15 mg/dL.	>85% delle letture entro 15 mg/dL.	≥67% delle letture entro 20%.
Accuratezza Glicemia 70-180 mg/dL	>70% delle letture entro 15%	>70% delle letture entro 15%	> 85% delle letture ± 20% (es. YSI).
Accuratezza glicemia > 180 mg/dl	>80% delle letture entro 15%	>80% delle letture entro 15%	≥92% entro il 20% di DS per letture >300 mg/dl.
Valutazione variazione glicemia	Episodi di variazione glicemia rilevata dal sensore (< o > 1 mg/dl) opposti a quanto rilevato con sistema di riferimento (< o > 2 mg/dl) <1%	Episodi di variazione glicemia rilevata dal sensore (< o > 1 mg/dl) opposti a quanto rilevato con sistema di riferimento (< o > 2 mg/dl) <1%	In caso di Alert low/High rilevato dal sensore la presenza di variazione opposta rilevata con sistema di riferimento deve essere < 2%
Stabilità del Sensore	Valutata per l'intera durata della vita utile.	Test obbligatori all'inizio, metà e fine vita (giorni 1-3, medio, finale).	Prelievi ogni 15 minuti durante valutazione, valutazioni durante tutta durata sensore, comprese prime 24 ore
Campione di Riferimento	Definito dai protocolli di sottomissione FDA.	Deve essere coerente (solo capillare o solo venoso) per confronti head-to-head.	Raccomandato uso di campione capillare
Popolazione di Test	Adulti e bambini (dati separati).	Minimo 100 soggetti; minimo 10.000 punti dati appaiati per adulti e 2.500 per pediatria.	100 pazienti insulino trattati, almeno 80% tipo 1
Interferenze	Test obbligatori su sostanze specifiche.	Richiede test su sostanze endogene, farmaci e integratori comuni.	Valutazione in vitro e in vivo
Trasparenza Dati	Obbligatoria nel labelling.	Obbligo di pubblicazione in riviste SCI o database pubblici.	Promuove l'armonizzazione dei report di conformità in tutto il mercato unico.

Bibliografia

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S150–S165. <https://doi.org/10.2337/dc26-S007>
2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S321–S338. <https://doi.org/10.2337/dc26-S015>
4. García-Moreno RM, Benítez-Valderrama P, Barquiel B, González Pérez-de-Villar N, Hillman N, Lora Pablos D, Herranz L. Efficacy of continuous glucose monitoring on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med.* 2022 Jan;39(1):e14703. doi: 10.1111/dme.14703. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34564868.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S339–S355. <https://doi.org/10.2337/dc26-S016>
6. Son H, Moon SJ, Cho YM. The Expanding Role of Continuous Glucose Monitoring in the Management and Prevention of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2025 Dec 19. doi: 10.1007/s13300-025-01830-8. Epub ahead of print. PMID: 41413366.
7. Richardson KM, Jospe MR, Bohlen LC, Crawshaw J, Saleh AA, Schembre SM. The efficacy of using continuous glucose monitoring as a behaviour change tool in populations with and without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2024 Dec 23;21(1):145. doi: 10.1186/s12966-024-01692-6. PMID: 39716288; PMCID: PMC11668089.
8. Seidu S, Kunutsor SK, Ajjan RA, Choudhary P. Efficacy and Safety of Continuous Glucose Monitoring and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Evidence. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(1):169-179. doi: 10.2337/dc23-1520. PMID: 38117991.
9. Dwistuti A, Latarissa IR, Hidayat A, Halimah E, Lestari K. Systematic Review of Continuous Glucose Monitoring and Its Effect on Quality of Life in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2026 Jan 8;19:561759. doi: 10.2147/DMSO.S561759. PMID: 41836359; PMCID: PMC12988432.
10. Del Prato S, Giorgino F, Szafranski K, Poon Y. Cost-utility analysis of a flash continuous glucose monitoring system in the management of people with type 2 diabetes mellitus on basal insulin therapy-An Italian healthcare system perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Sep;26(9):3633-3641. doi: 10.1111/dom.15703. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38853717.
11. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ 3rd, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip

- M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31177185; PMCID: PMC6973648.
12. Di Molfetta S, Rossi A, Boscari F, Irace C, Laviola L, Bruttomesso D. Criteria for Personalised Choice of a Continuous Glucose Monitoring System: An Expert Opinion. *Diabetes Ther*. 2024 Nov;15(11):2263-2278. doi: 10.1007/s13300-024-01654-y
 13. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Rutschmann M, Haug C, Heinemann L. Analytical Performance Requirements for Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose With Focus on System Accuracy: Relevant Differences Among ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, and Current FDA Recommendations. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Jul;9(4):885-94. doi: 10.1177/1932296815580160. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25872965; PMCID: PMC4525642
 14. Reddy M, Oliver N. The role of real-time continuous glucose monitoring in diabetes management and how it should link to integrated personalized diabetes management. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26:46–56.
 15. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2015 Mar;17(3):177-86. doi: 10.1089/dia.2014.0272. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25436913; PMCID: PMC4346608.
 16. Vigersky RA, Shin J. The Myth of MARD (Mean Absolute Relative Difference): Limitations of MARD in the Clinical Assessment of Continuous Glucose Monitoring Data. *Diabetes Technol Ther*. 2024 Mar;26(S3):38-44. doi: 10.1089/dia.2023.0435. PMID: 38377323.
 17. Società italiana di Diabetologia. Ruolo del monitoraggio in continuo del glucosio nella gestione del diabete: nuovi scenari, nuove applicazioni. 2023;35:1–18
 18. Fan W, Deng C, Xu R, Liu Z, Leslie RD, Zhou Z, Li X. Efficacy and Safety of Automated Insulin Delivery Systems in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2025 Mar;49(2):235-251. doi: 10.4093/dmj.2024.0130. Epub 2024 Nov 13. PMID: 39533812; PMCID: PMC11960199
 19. Food and Drug Administration (FDA). Classification of the integrated continuous glucose monitoring system. Federal register February 18. 2022. <https://www.federalregister.gov/documents/2022/02/18/2022-03504/medical-devices-clinicalchemistry-and-clinical-toxicology-devices-classification-ofthe-integrated>. Accessed February 29, 2024.
 20. Pleus S, Eichenlaub M, Dabla PK, Diem P, Eriksson Boija E, Fokkert M, Hinzmann R, Jendle J, Klonoff DC, Lu J, Makris K, Mohan V, Nichols JH, Pemberton JS, Selvin E, Slingerland RJ, Thomas A, Tran NK, Witthauer L, Freckmann G; Working Group on Continuous Glucose Monitoring of the IFCC Scientific Division. Clinical assessment and acceptance criteria for continuous glucose monitoring (CGM) system performance: A proposed guideline by the IFCC Working Group on CGM. *Clin Chim Acta*. 2026 Jan 30;580:120728. doi: 10.1016/j.cca.2025.120728. Epub 2025 Nov 16. PMID: 41253217.
 21. Pemberton JS, Andrews RC, Barnard-Kelly K, Battelino T, Danne T, Heinemann L, Kar P, Lumb A, Maahs DM, Mader JK, Mathieu C, Mohan V, Murphy HR, Scott EM, Sherr JL, Smart CE, Tauschmann M, Williams A, Wilmot EG, Zaharieva DP, Moser O. International clinical opinion on transparency, standardisation, and calibration alignment in the performance evaluation

- of systems for continuous glucose monitoring. *Diabetes Obes Metab.* 2026 Jan 26. doi: 10.1111/dom.70460. Epub ahead of print. PMID: 41582769.
22. Mathieu C, Irace C, Wilmot EG, Akra B, Del Prato S, Cuesta M, Adolfsson P, Klupa T, Renard E, Battelino T. Minimum expectations for market authorization of continuous glucose monitoring devices in Europe-'eCGM' compliance status. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Mar;27(3):1025-1031. doi: 10.1111/dom.16153.
 23. Dávila-Ruales V, Gilón LF, Gómez AM, Muñoz OM, Serrano MN, Henao DC. Evaluating the precision and reliability of real-time continuous glucose monitoring systems in ambulatory settings: a systematic review. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2024 Dec 11;15:20420188241304459. doi: 10.1177/20420188241304459. PMID: 39669532; PMCID: PMC11635893.
 24. Andellini M, Schiaffini R, Angelini M, Pecchia L, Ritrovato M. Health Technology Assessment of Continuous Glucose Monitoring Systems for Paediatric Patients. *Children (Basel).* 2025 Aug 19;12(8):1088. doi: 10.3390/children12081088. PMID: 40868539; PMCID: PMC12384686.