

Wetenschappelijke onderbouwing voor bredere inzet en vergoeding van rtCGM

November 2020 (*Update maart 2021 in rood*)

Achtergrond en aanleiding

rtCGM wordt sinds 2010 vergoed via de basisverzekering, inmiddels voor vijf omschreven groepen patiënten met diabetes.

- Kinderen en jongeren t/m 18 jaar
- Vrouwen met een kinderwens en hoge HbA1c
- Zwanger en insuline-afhankelijke diabetes
- HbA1c hoger dan 64 mmol/mol (8%)
- Hypo-unawareness

De laatste jaren is vooral in het buitenland veel onderzoek gedaan naar de meerwaarde van rtCGM technologie voor andere groepen patiënten met diabetes. De vraag is dus of op basis van de uitkomsten van die onderzoeken indicatie- en vergoedingscriteria voor rtCGM verbreed zouden moeten worden.

Het is de taak van de Rondetafel Diabeteszorg om de resultaten van nieuw onderzoek aan te dragen. Naar aanleiding daarvan kan het Zorginstituut besluiten om de huidige vergoedingscriteria opnieuw te bezien in een zogenoemd 'standpunt'. Dat standpunt is een beoordeling of, en bij wie, rtCGM de gezondheid of kwaliteit van leven genoeg verbetert om voor vergoeding in aanmerking te komen. De Rondetafel Diabeteszorg heeft nu aan haar leden gevraagd om onderzoek aan te dragen, dat aanleiding kan geven voor het Zorginstituut om een nieuw standpunt in te nemen. Ook Sensorvergoeding.nl is gevraagd om eenmalig aan te schuiven. Samen met Diabetesvereniging Nederland, vast lid van de Rondetafel, zal zij op 11 december 2020 pleiten voor een bredere inzet en vergoeding van rtCGM.

Het Diabetes Fonds werkt aan het voorkomen, genezen en beter behandelen van diabetes en de complicaties daarvan. Dit doet het via wetenschappelijk onderzoek en voorlichting, samen met andere organisaties en vrijwilligers. Daarbij gaat het Diabetes Fonds uit van een wetenschappelijke basis en doet het dit onafhankelijk en objectief. Op verzoek van Sensorvergoeding en DVN heeft het Diabetes Fonds een analyse gedaan van beschikbare actuele wetenschappelijke kennis over de meerwaarde van rtCGM.

In juli heeft het Diabetes Fonds (2020) een eerste inventarisatie van onderzoek naar de meerwaarde van rtCGM voor mensen met diabetes gemaakt. Die inventarisatie is hier aangevuld met recente onderzoeksresultaten (zie tabellen 1 en 2).

Selectie van artikelen

De artikelen zijn verzameld zonder specifieke zoekstrategie en de inventarisatie is niet uitputtend.

Er zijn alleen onderzoeken meegenomen naar groepen die nog niet voor rtCGM in aanmerking komen, dus geen kinderen, zwangeren, mensen met kinderwens, hypo-unawareness of slechte glucoseregulatie. In sommige onderzoeken wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen kinderen en volwassenen of tussen mensen met goede of minder goede glucoseregulatie. Daarom zijn in de tweede kolom gemiddelde leeftijd en HbA1c met standaarddeviatie genoemd. Als het onderzoek bij een specifieke groep of populatie is

Diabetes Fonds

gedaan en de uitkomsten daardoor mogelijk niet generaliseerbaar zijn naar een grotere populatie, dan is dat ook in de tweede kolom gemeld. In nagenoeg geen enkele studie is dat echter het geval.

De geselecteerde studies tonen de meerwaarde van rtCGM aan ten opzichte van andere manieren van monitoring. Telkens biedt de interventie een typische functionaliteit die uniek is voor rtCGM (bijvoorbeeld alarmeren, laag voorspeld alarm, pompstop bij laag voorspeld, real time volgen van naaste, automatische basaal aanpassing of autocorrectie). Studies waarin de meerwaarde van rtCGM t.o.v. SMBG op een niet-gespecificeerde of niet voor rtCGM unieke manier wordt aangetoond zijn in het overzicht niet meegenomen.

Diabetes Fonds

Resultaten

- A. rtCGM leidt ten opzichte van isCGM tot (zie tabel 1):
- ✓ Een alternatief voor 5,5% FSL gebruikers die huidproblemen krijgen.
 - ✓ Bijna de helft minder hypoglykemieën dankzij het voorspellend laag alarm, zelfs als mensen gewend zijn om vaak hun sensor af te lezen.
 - ✓ 30-54% minder tijd in hypoglykemie gedurende de nacht bij mensen met normale hypo awareness.
 - ✓ 40% minder tijd in hypoglykemie tijdens fysieke inspanning (zoals circuit training, zwemmen en wandelen) en een kwart minder erna.
 - ✓ Veel betere glucoseregulatie vooral tijdens, maar ook na fysieke inspanning.
- B. Vergoeding van rtCGM in België heeft geleid tot (zie tabel 1):
- ✓ Minder hypoglykemieën: 20% meer mensen met normale hypo-awareness voldoen aan de internationale norm voor vermijden van tijd in hypoglykemie (TBR <4%).
 - ✓ Verbeterde mentale gezondheid: 20% minder hypo-angst bij mensen met normale hypo-awareness.
 - ✓ (En andere uitkomsten die mogelijk samenhangen met specifieke indicaties voor CGM, zoals minder ziekenhuisopnames en minder arbeidsverzuim).
- C. Het delen van glucose-data met een vriend of familielid leidt in meer dan de helft van de gevallen tot (zie tabel 1):
- ✓ Beter omgaan met hypoglykemie (89%)
 - ✓ Beter algeheel welzijn (54%)
 - ✓ Minder zorgen en emoties rond hypoglykemieën (61%)
 - ✓ Minder ernstige hypoglykemieën (62%)
 - ✓ Betere slaapkwaliteit (52%)

Glucosedata delen kan ook met de isCGM. (Voorspellende) alarmen delen met volgers is daarmee niet mogelijk.

- D. rtCGM als integrale component van *hybrid closed loop* systemen leidt tot (zie tabel 2):
- ✓ Verbetering van HbA1c met 0,33-0,8 procentpunten.
 - ✓ Meer tijd in tijd binnen de streefwaarden; in de meeste klinische studies **ongeveer 10%, ofwel 2,4 uur per dag extra. Bij de bi-hormonale closed loop is dat tot één derde, dus 8 uur extra, uitkomend op in totaal 78-87% binnen streefwaarden.**
 - ✓ Vooral meer tijd binnen de streefwaarden in de nacht **(48-115 minuten extra). Met de bihormonale closed loop zelfs 3,4 tot 4,0 uur meer en zijn de nachten bij een van de twee systemen nagenoeg geheel binnen de streefwaarden (97%).**
 - ✓ Minder tijd in hypoglykemie, in de meeste studies één- tot tweederde minder. Bij systemen met alleen pompstop bij voorspelde hypoglykemie is dat 20-40%. **Bij de bi-hormonale closed loop 68-80% minder.**
 - ✓ Het behalen van internationaal overeengekomen minimale behandeldoelen van >70% tijd binnen streefwaarden en <4% tijd in hypoglykemie.
 - ✓ Een relatief grote verbetering bij uitdagende maaltijden en fysieke inspanning.
 - ✓ Een veilige 68% tijd binnen streefwaarden bij het vergeten te bolussen van een maaltijd met 80 gram koolhydraten.
 - ✓ Ruim 10% meer tevredenheid over de technologie.
 - ✓ 15% betere slaap.

Conclusie

Op basis van de resultaten van het hier verzamelde wetenschappelijk onderzoek blijkt de meerwaarde van rtCGM, zeker als integraal onderdeel van hybrid closed loop systemen. rtCGM leidt tot meer tijd binnen de streefwaarden, minder hypoglykemieën en betere kwaliteit van leven. Dit geldt ook voor mensen met al een relatief goede glucoseregulatie, aangezien de meeste studies waaruit bovenstaande blijkt zijn gedaan bij mensen met een relatief goede baseline HbA1c (gemiddeld <8%). Omdat een HbA1c daling van 0,4 procentpunt leidt tot minder diabetes-gerelateerde complicaties, en deze HbA1c daling overeenkomt met een TIR stijging van 6,7, leidt het gebruik van hybrid closed loop ook tot minder complicaties.

De aanbeveling op basis hiervan is om een nieuw standpunt rtCGM in te nemen, waarin ook voor vergoeding in aanmerking komen:

- **Mensen die huidproblemen ondervinden van specifieke FGM systemen en voor wie geen gelijkwaardig alternatief beschikbaar is.**
- **Mensen die regelmatig nachtelijke hypoglykemische periodes hebben.**
- **Mensen die, al dan niet in combinatie met een follower app, het aantal hypoglykemische periodes en/of hun hypo-gerelateerde angsten en zorgen willen verminderen als behandeldoelen.**
- **Mensen die met alarmen, pompstop bij voorspelde hypo of hybrid closed loop minder hypoglykemische periodes, meer tijd binnen streefwaarden, minder complicaties of betere kwaliteit van leven nastreven als behandeldoelen.**

De keuze voor inzet van rtCGM dient gemaakt te kunnen worden in samenspraak met het behandelteam en gerelateerd aan de persoonlijke behandeldoelen. Voorbeelden van concrete persoonlijke behandeldoelen waarvoor rtCGM ingezet kan worden zijn:

- Minder hypoglykemische periodes.
- Minder dan 4% tijd in hypoglykemie.
- Minimaal 6,7% extra tijd binnen streefwaarden.
- Meer dan 70% tijd binnen streefwaarden.
- Consolidatie van doelen met betere kwaliteit van leven.
- Verminderen van diabetesgerelateerde angst, stress of relatieproblemen.

Diabetes Fonds

rtCGM								
Referentie	Populatie	Interventie	Controle	HbA1c (%)	TIR (3,9-10 mmol/l) (%)	TBR (<3,9 mmol/l) (%)	Kwaliteit van leven	Behandelperiode
Abraham 2021	Alle gebruikers in Europa die hun data uploaden N=3133	rtCGM met voorspellend alarm (Medtronic Guardian Connect)	Zelfde sensor zonder ingestelde voorspellende alarmen.		36% ipv 11% hypers voorkomen	58% ipv 31% hypo's voorkomen		Retrospectieve review van medische dossiers
Pyl 2020	Volwassenen (614) en kinderen (422) N=1036 24,5 jaar (9-53 jaar)	isCGM (Freestyle Libre)					Cutaneous adverse events (CAE): 5.5%. Allergic contact dermatitis (ACD): 3.8%	Retrospectieve review van medische dossiers 16 maanden
Puhr 2019	N=15.000 Groep A (n=3.740): mensen die niet vaak checken (<3,30 keer/dag) Groep B (n=3.751): mensen die vaak checken (>8,25 keer/dag)	rtCGM met voorspellend laag alarm (Dexcom G6)	Sensor zonder voorspellend laag alarm (Dexcom G5)			Goep A: 4,3 -> 2,6 Groep B: 4,7 -> 2,5 Urgent laag (<3,1) Groep A: 1,1 -> 0,7 Groep B: 1,2 -> 0,6		Retrospectieve data analyse 3 maanden
Haskova 2020	Volwassenen N=60 Age 38.6 ±13 HbA1c 7.8 ± 1.1 Normale hypo awareness en zonder voorafgaande ervaring met rtCGM of isCGM	rtCGM (n=30)	isCGM (n=30)		Inspanning: 69,7 -> 78,5 Thuis: 67,4 -> 75,6	Inspanning: 11,4 -> 6,8 Thuis: 7,3 -> 5,3 Nacht: 11,0 -> 5,1		RCT 4 dagen (inspanningsfase met bijv. circuit training, zwemmen of wandelen) 4 weken (thuis)
Preau 2020	Volwassenen N=18 48,3 ± 4,3 jaar HbA1c: 8,07 ± 1,18	rtCGM (Dexcom G4)	isCGM (min 1 jaar)	8,07 -> 8,19	41,5 -> 48,4	10,9 -> 6,2		Retrospectieve review van medische dossiers 6 maanden

Diabetes Fonds

Charleer 2018, 2020	<p>Volwassenen N=441 HbA1c 7,6 ± 0,9 42% heeft verminderde hypo-awareness</p> <p>Geïndiceerd voor rtCGM</p> <ul style="list-style-type: none"> •Hypoglycemia (56.0%) •Insufficient and variable glycemic control (26.8%) •Pregnancy (13.2%) •Other (2.5%) •Unknown (1.5%) 	rtCGM + CSII	rt CGM + CSII (42%) SMBG + CSII (58%)	7,64 -> 7,37 Aantal mensen met HbA1c <7%: 11,0 -> 25,4%		<p>Percentage mensen met normale hypo-awareness dat voldeed aan internationaal overeengekomen normen voor TBR (<4%) nam toe: 60,7 -> 73,2</p>	<p>Blijvende verbetering hypo-angst score en hypoglykemie-gerelateerde acute complicaties.</p> <p>Ook bij de groep mensen met normale hypo awareness neemt hypo-angst af: 16,1 -> 12,9</p> <p>Ziekenhuisopnames: 54 -> 18 dagen per 100 patiënten Werk afwezigheid: 495 -> 234</p> <p>QoL: Verbetering op alle outcomes, zoals pijn, vitaliteit en sociaal functioneren</p>	Observationele cohort studie na 12 en 24 maanden
Polonski 2020	<p>Volwassenen N=302 42.8 ± 12.8 jaar</p>	CGM (Dexcom G5 of G6) met min. 1 vriend-/familie volger					<p>Ondervonden verbetering van data-sharing op (bij): Omgaan met hypo's (89,4%) Algeheel welzijn (54,3%) Diabetes nood (36,1%), vooral hypoglycemia nood (60.6%) Ernstige hypo's (62,3%) Slaapkwaliteit (52,3%)</p>	Survey

Diabetes Fonds

Battelino 2011	Kinderen (27%) & Volwassenen (73%) N=120 25.7 ± 14.1 jaar HbA1c 6.9 ± 0,6	rtCGM	SMBG			Aantal hypo's in de nacht (<63 mg/dL): 0,21 -> 0,13		RCT 6 maanden
-------------------	--	-------	------	--	--	--	--	------------------

Tabel 1. Vet gemarkeerd is klinisch relevant: HbA1c daling van 0.4 procentpunt (Zorginstituut 2019), overeenkomend met TIR stijging van 6.7 procentpunt (Beck et al 2019ab, Vigersky 2019), iedere daling van hypoglycemische episodes of Time Below Range (Zorginstituut 2019) een stijging van kwaliteit van leven met 0,5 op een vijfpuntschaal (Zorginstituut 2019), voor het gemak hierboven opgevat als een verbetering van 10%. De algemene streefwaarde voor HbA1c van volwassenen is minder dan 53 mmol/mol (7%) (Zorginstituut 2019). De internationaal overeengekomen streefwaarden voor TIR en TBR zijn >70% resp. <4% (Battelino et al. 2019).

Diabetes Fonds

Hybrid closed loop								
Referentie	Populatie	Interventie	Controle	HbA1c (%)	TIR (%)	TBR (%)	Kwaliteit van leven	Behandelperiode
Bergental 2021	Jongeren en volwassenen N=113 19 ± 4 jaar HbA1c: 8,1	Closed loop (780G)	Closed loop (670G)	7,6 -> 7,4 Baseline:7,9	63 -> 67 baseline: 57	2,1 -> 2,1 baseline 2,3		RCCrT twee groepen 2x12 weken
Amadou 2021	Volwassenen N=25 43 ± 13,8 jaar	Closed loop (DBLG1)		7,9 -> 7,1	53 -> 69,7	2,4 -> 1,3		Observationeel onderzoek 6 maanden
Forlenza 2021	Volwassenen N=18 35,0 ± 11,3 jaar 7,1 ± 0,8	Closed Loop (Omnipod 5)	Standaard behandeling (MDI/CSII + SMBG/CGM)		65,6 -> 72,5	3,4 -> 0,7		RCT 2 weken
Collyns 2021	Kinderen en volwassenen 23.5 (7.0–65) jaar N=59 HbA1c: 7.6 ± 0.9	Closed loop (670G)	Open loop (CSII + CGM met voorspellend laag monitoring)	7,6 -> 6,8 (berekende waardes)	59,0 -> 72,0 Nacht (24-6): 61,2 -> 81,9	3,1 -> 2,2		RCCrT 2 x 4 weken
Blauw 2021	Volwassenen N=23 43 (26,5-51,0) jaar HbA1c: 7,3 (7,1-8,1)	Bihormonal closed loop	Standaard behandeling (CSII + CGM/SMBG)		53,9 -> 86,6 Nacht (24-7): 48,1 -> 97,1	2,0 -> 0,4 Nacht: 0,7 -> 0,1		RCCrT 2 x 2 weken
Brown 2021	Adolescenten en volwassenen N = 128 37 ± 14 jaar HbA1c: 7,2 ± 0,9	Closed loop (Omnipod 5)	Standaard behandeling	7,16 -> 6,78	64,7 -> 73,9	2,0 -> 1,1	94,8% auto mode na 3 maanden 92% bleven systeem gebruiken na studie	RCT Poliklinisch 3 maanden
Collyns 2020	Kinderen en volwassenen N=59	Closed loop (780G)	PLGS				Tevredenheid: 27,9 -> 30,9 Verbeterde slaap: 5,7 -> 4,8	RCCrT 2 groepen 2 x 4 weken
Carlson 2020	Adults N=118	Closed loop (780G; 120mg/dL streefwaarde)	HCL or PLGS	7,5 -> 7,0	70,9 -> 75,1	3,4 -> 2,3		In-home trial 45 dagen

Diabetes Fonds

Kovatchev 2020	Volwassenen N=80 42,3 ± 11,9 HbA1c 7,42 ± 1,03	Closed loop (Tandem Control IQ)	Open loop	Groep A: 7,60 -> 7,13 Groep B: 7,24 -> 6,95	Overall: 58,6 -> 69,5	Overall: 4,0 -> 1,8		RCCrT 2 groepen x 4 periodes van 8 weken in verschillende volgorde (SAP, nacht HCL, 24/7 HCL, nacht HCL)
Tirosh 2020	Volwassenen N=14	Closed loop (780G) onaangekondigde maaltijden					Bij onaangekondigde maaltijden <80 gr KH wordt nog steeds een veilige TIR bereikt van 67,6%	72 dagen
Forlenza 2020	Adolescenten en volwassenen N=20 28,5 ± 15.0 jaar HbA1c 7.4 ± 1.0	Closed loop (Omnipod Horizon)	CSII or MDI		59.6 -> 71.2 Nacht (23-7): 60.0 -> 84.0	4.4 -> 1.4 Nacht: 4.2 -> 1.4		RCT single arm 4 dagen, meals and exercise challenges
Benhamou 2019	Volwassenen N=63 48,2 ± 13,4 jaar HbA1c: 7,6 ± 0,9	Closed loop (DBLG1)	Open loop (SAP)	-0,15 -0,29 tov baseline	59,4 -> 68,5	4,3 -> 2,0		RCCrT 2 x 12 weken
Brown 2019	Adolescenten en volwassenen N=168 33 ± 17 jaar HbA1c 7,4 ± 1,0%	Closed loop Tandem Control IQ (n=112)	Open loop: CSII (diverse pompen) + CGM (n=56)	-0.33	61 -> 71	3,58 -> 1,58		RCT 6 maanden
Hanaire 2019	Volwassen N=38	Closed loop (DBLG1)	Open loop		64,1 -> 79,4			RCCrT 2 x 72 uur Large dinners and physical exercise
Muller 2019	Subgroep A: Kinderen (36%) en volwassenen (64%) N=1371 33,7 ± 20 jaar	PLGS (Tandem Basal IQ)	Open loop (subgroup A, n=1371) Geen sensor (subgroup B)			TBR: 3,0-> 1,76 Hypoglycemische episodes: 0,11 -> 0,03		Retrospective data analysis, real life condities

Diabetes Fonds

Forlenza 2018	Kinderen, adolescenten en volwassenen 24 ± 17 N=103 HbA1c 7.3 ± 0.9	PLGS (Tandem Basal IQ)	Open loop				3,2 -> 2,6		At-home RCCrT 2x 3 weken
Bekiarı 2018	41 trials (n=1042)	Closed loop (diverse systemen)	SAP/CSII	-0,26 (3 trials)	9,6% meer Nacht: 15,2% meer	1,5% minder Nacht: 2,2% minder			RCT meta studie
Franc 2018	Volwassenen N=68 47.2±13.4 jaar HbA1c 7.6 ± 0.9%	Closed loop	Open loop		58.7 -> 69.5	4.1 -> 2.1%			RCCrT 2x12 weken
Tauschmann 2018	Kinderen, jongvolwassen (61%) en volwassenen (39%) 11- 36 jaar N=114 HbA1c 8,3 ± 0,6	Closed loop (Cambridge Algorithm)	Open loop	8,0 -> 7,4	52 -> 65%	3,5 -> 2,6			RCT 12 weken
Brown 2017	Volwassenen 45,5 ± 9,5 N=40 HbA1c 7,4 ± 0,8	Closed loop (DiAs = voorlooper Tandem Control)	Open loop		71,4 -> 78,3	4,3 -> 2,5 Nacht: 3,2 -> 0,9			RCCrT Supervised outpatient and home setting
El-Khatib 2017	Volwassenen N=39 33,3 ± 11,1 jaar HbA1c: 7,7 ± 1,2	Bihormonale closed loop (iLet)	Open loop (SAP)		61,9 -> 78,4 Nacht: 60,3 -> 84,8	<3,3 mmol/l: 1,9 -> 0,6 Nacht: 1,9 -> 0,3			RCCrT 2 x 11 dagen
Haidar 2017	Volwassenen N=23	Bihormonale closed loop (iLet) met en zonder glucagon	Open loop (SAP)			Bihormonaal: -4,0 Monohormonaal: -3,4			RCCrT
Garg 2017	Volwassenen N=94 44.6 ± 12.79 jaar HbA1c 7.3 ± 0.91	Closed loop (670G)	Run-in periode van 2 weken open loop	-0.5 % (7.3 -> 6.8)	68.8 -> 73.8 Nacht (22-7) 67,6 -> 76,5	6.4 -> 3.4 Nacht: 6,6 -> 3,2			RCT 3 maand

Diabetes Fonds

Tabel 2. Vet gemarkeerd is klinisch relevant: HbA1c daling van 0.4 procentpunt (Zorginstituut 2019), overeenkomend met TIR stijging van 6.7 procentpunt (Beck et al 2019ab, Vigersky 2019), iedere daling van hypoglycemische episodes of Time Below Range (Zorginstituut 2019) een stijging van kwaliteit van leven met 0,5 op een vijfpuntschaal (Zorginstituut 2019), voor het gemak hierboven opgevat als een verbetering van 10%. De algemene streefwaarde voor HbA1c van volwassenen is minder dan 53 mmol/mol (7%) (Zorginstituut 2019). De internationaal overeengekomen streefwaarden voor TIR en TBR zijn >70% resp. <4% (Battelino et al. 2019).

Diabetes Fonds

Afkortingen

AID = Automated Insulin Delivery (closed loop) =

HCL = Hybrid Closed Loop (Medtronic 670G) =

AHCL = Advanced Hybrid Closed Loop (Medtronic 780G)

PLGS = Predictive Low Glucose Suspend (pomp stop bij voorspelde hypo)

SAP = Sensor Augmented Pump Therapy (sensor + pompthherapie)

CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Injection (pompthherapie)

MDI = Multiple Daily Injections (pentherapie)

SMBG = Self Monitoring of Blood Glucose (vingerprikken)

rtCGM = real time Continuous Glucose Monitoring

isCGM = intermittent scanning Continuous Glucose Monitoring =

FGM = Flash Glucose Monitoring =

FSL = Freestyle Libre

TIR = Time in range, tijd binnen streefwaarden

TBR = Time below range, tijd in hypoglykemie

RCT = Randomized Controlled Trial

RCCrT = Randomized Controlled Crossover Trial

Referenties

Abraham SB, Arunachalam S, Zhong A, Agrawal P, Cohen O, McMahon CM (2021). Improved Real-World Glycemic Control With Continuous Glucose Monitoring System Predictive Alerts. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2021;15(1):91-97. doi:10.1177/1932296819859334

Amadou, C et al. (2021), Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up, *Diabetes Care* Jan 2021, dc201809; DOI: 10.2337/dc20-1809.

Battelino, T et al. (2011), Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Type 1 Diabetes, *Diabetes Care*. 34(4): 795-800.

Battelino T et al. (2019), Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.

Beck RW, Bergenstahl RM, Cheng P, et al. (2019), The relationships between Time in Range, Hyperglycemia metrics and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*; 13(4);614-26

Diabetes Fonds

Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. (2019), Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*;42:400–405

Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C. (2019), The association of biochemical hypoglycemia with the subsequent risk of a severe hypoglycemic event: analysis of the DCCT data set. *Diabetes Technol Ther*; 21:1–5

Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T et al. (2018) Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2018; 361 :k1310 doi:10.1136/bmj.k1310

Benhamou PY et al. (2019); DIABELOOP WP7 Trial Investigators. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digit Health*. 2019 May;1(1):e17-e25. doi: 10.1016/S2589-7500(19)30003-2. Epub 2019 May 2. PMID: 33323237.

Bergenstal R.M. et al. (2021) A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):208-219. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32514-9. PMID: 33453783.

Blauw, Helga A. Joannet Onvlee, Michel Klaassen, Arianne C. van Bon, J. Hans DeVries (2021), Fully Closed Loop Glucose Control With a Bihormonal Artificial Pancreas in Adults With Type 1 Diabetes: An Outpatient, Randomized, Crossover Trial, *Diabetes Care* Mar 2021, 44 (3) 836-838; DOI: 10.2337/dc20-2106

Brown S.A. et al. (2021), Safety Evaluation of the Omnipod® 5 Automated Insulin Delivery System over 3 Months of Use in Adults and Adolescents with Type 1 Diabetes, paper presented at the ENDO 2021, online 20-21 March.

Brown SA et al. (2017), Overnight closed-loop control improves glycemic control in a multicenter study of adults with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*;102(10):3674–3682.

Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. (2019), Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med*; 381:1707–17 DOI: 10.1056/NEJMoa1907863

Carlson (2020). Safety and Glycemic Outcomes of the MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL) System in Subjects with T1D. Poster presented at the ADA, 13 June 2020.

Charleer S et al. (2018), RESCUE Trial Investigators. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control, acute admissions, and quality of life: a real-world study. *J Clin Endocrinol Metab.*;103(3):1224–1232.

Charleer S, De Block C, Nobels F, Radermecker RP, Lowyck I, Mullens A, Scarnière D, Spincemaille K, Strivay M, Weber E, Taes Y, Vercammen C, Keymeulen B, Mathieu C, Gillard P, RESCUE Trial Investigators (2020). Sustained Impact of Real-time Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy: Results After the 24-Month RESCUE Study. *Diabetes Care*; 43(12):3016-3023. doi: 10.2337/dc20-1531. PMID: 33067260.

Collins O.J., et al. (2021), Improved Glycemic Outcomes with Medtronic Minimed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results from a Randomized Crossover Trial Comparing

Diabetes Fonds

Automated Insulin Delivery with Predictive Low Glucose Suspend in People with Type 1 Diabetes, *Diabetes Care* 2021;44:969–975 | <https://doi.org/10.2337/dc20-2250>.

Collins O.J. (2020). Improved Technology Satisfaction and Sleep Quality with Medtronic Minimed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery Compared with Predictive Low Glucose Suspend in People with Type 1 Diabetes in a Randomized Crossover Trial. Poster presented at the ADA, 13 June 2020.

Davis, R. E., et al. (2005). "Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes." *Current Medical Research and Opinion* 21(9): 1477-1483

Diabetes Fonds (2020). Wetenschappelijke onderbouwing voor de noodzaak om rtCGM in te zetten en te vergoeden als standaard behandeling voor mensen die afhankelijk zijn van intensieve insulinoth therapie. Juli 2020. <https://sensorvergoeding.nl/wp-content/uploads/2020/07/Diabetes-Fonds-Wetenschappelijk-bewijs-CGM.docx>

El-Khatib et al. (2017) Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet*. 2017 Jan 28;389(10067):369-380. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32567-3. Epub 2016 Dec 20. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 28;389(10067):368. Erratum in: *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):e2. PMID: 28007348; PMCID: PMC5358809.

Forlenza G.P. et al. (2018). Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care* 2018;41:2155–2161 | <https://doi.org/10.2337/dc18-0771>

Forlenza, G.P., B.A. Buckingham, J.L. Sherr, et al. (2020). Performance of Omnipod personalized model predictive control algorithm with multiple setpoints and meal and exercise challenges in adults and adolescents with type 1 diabetes. Poster presented at the ATTD Madrid, February 2020.

Forlenza, G.P. et al. (2021), First Outpatient Evaluation of a Tubeless Automated Insulin Delivery System with Customizable Glucose Targets in Children and Adults with Type 1 Diabetes, *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS*, Volume 23, Number 6, 2021, DOI: 10.1089/dia.2020.0546

Franc, S et al. (2018), Twelve-Week Home Use of Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System vs. Sensor-Assisted Pump Therapy in Adults with Type 1 Diabetes—Intermediate Results of the Multicenter Randomized Crossover Diabeloop WP7 Trial, *Diabetes* Jul; 67(Supplement 1).

Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, Brazg RL, Ilany J, Slover RH, Anderson SM, Bergenstal RM, Grosman B, Roy A, Cordero TL, Shin J, Lee SW, Kaufman FR. (2017), Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.*;19(3):155-163. doi: 10.1089/dia.2016.0421 PMID: 28134564; PMCID: PMC5359676.

Haidar, A, Messier, V, Legault, L, Ladouceur, M and Rabasa-Lhoret, R. (2017), Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: An

open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 713–720. <https://doi.org/10.1111/dom.12880>

Hanaire, H, Franc, S, Borot, S, et al. (2020), Efficacy of the Diabeloop closed-loop system to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes exposed to gastronomic dinners or to sustained physical exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22: 324– 334. <https://doi.org/10.1111/dom.13898>

Hásková, Aneta, Lucie Radovnická, Lenka Petruželková, Christopher G. Parkin, George Grunberger, Eva Horová, Vendula Navrátilová, Ondřej Kádě, Martin Matoulek, Martin Prázný, Jan Šoupal (2020), Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 43 (11) 2744-2750; DOI: 10.2337/dc20-0112

Kovatchev, Boris P., Laura Kollar, Stacey M Anderson, Charlotte Barnett, Marc D Breton, Kelly Carr, Rachel Gildersleeve, Mary C Oliveri, Christian A Wakeman, Sue A Brown (2020), Evening and overnight closed-loop control versus 24/7 continuous closed-loop control for type 1 diabetes: a randomised crossover trial, *The Lancet Digital Health*, Volume 2, Issue 2, Pages e64-e73, ISSN 2589-7500, [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30218-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30218-3).

Müller, Lars, Steph Habif, Scott Leas, and Elisha Aronoff-Spencer (2019). Reducing Hypoglycemia in the Real World: A Retrospective Analysis of Predictive Low-Glucose Suspend Technology in an Ambulatory Insulin-Dependent Cohort. *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS*. Volume 21, Number 9. DOI: 10.1089/dia.2019.0190

NDF (2020), Kwaliteitscriteria voor optimale en doelmatige inzet FGM en CGM. Consensusdocument. Juli 2020.

Polonsky WH, Fortmann AL (2020). Impact of Real-Time Continuous Glucose Monitoring Data Sharing on Quality of Life and Health Outcomes in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* doi: 10.1089/dia.2020.0466. Epub ahead of print. PMID: 32991199.

Préau, Y. et al. (2020), Impact of Switching from Intermittently Scanned to Real-Time Continuous Glucose Monitoring Systems in a Type 1 Diabetes Patient French Cohort: An Observational Study of Clinical Practices, *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS* Volume 23, Number 4, 2021, DOI: 10.1089/dia.2020.0515

Puhr S, Derdzinski M, Parker AS, Welsh JB, Price DA. (2020), Real-World Hypoglycemia Avoidance With a Predictive Low Glucose Alert Does Not Depend on Frequent Screen Views. *J Diabetes Sci Technol.*;14(1):83-86. doi: 10.1177/1932296819840691. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943780; PMCID: PMC7189147.

Pyl J. et al. (2020), Prevalence and Prevention of Contact Dermatitis Caused by FreeStyle Libre: A Monocentric Experience, *Diabetes Care*, 43(4): 918-920.

Tirosh et al. (2020), Unannounced Meals at Home with the Medtronic Advanced Hybrid Closed-Loop. *Diabetes* 2020 Jun; 69 (Supplement 1). <https://doi.org/10.2337/db20-1014-P>

Vigersky RA, McMahon C (2019). The relationship of hemoglobin A1C to Time-in-Range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 21(2):81-5.

Zorginstituut Nederland (2019), Flash Glucose Monitoring bij personen met diabetes mellitus type 1 en type 2 met een intensief insulineschema. Stand van de Wetenschap en Praktijk.