

Wetenschappelijke onderbouwing voor bredere inzet en vergoeding van Hybrid Closed Loop (HCL)

Update Oktober 2021. Vanwege de grote hoeveelheid bewijs concentreert dit document zich op hybrid closed loop. Het bewijs voor rtCGM vind je [hier](#).

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, met name als geïntegreerd onderdeel in hybrid closed loop systemen (HCL). Onderzoek naar de effectiviteit van HCL op de gezondheid of kwaliteit van leven kan aanleiding geven voor het verbreden van indicatie- en vergoedingscriteria.

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. Het Diabetes Fonds houdt in die rol een overzicht bij van beschikbare actuele wetenschappelijke kennis over de meerwaarde van HCL.

Selectie van artikelen

De artikelen zijn verzameld zonder specifieke zoekstrategie en de inventarisatie is niet uitputtend. Deze zijn onderverdeeld in de volgende categorieën:

- Tabel 1. Langdurende klinische trials (>6 weken)
- Tabel 2. Kortdurende klinische trials (<6 weken)
- Tabel 3. Single arm studies, observationeel onderzoek en retrospectieve data analyse
- Tabel 4. Meta studies
- Tabel 5. Kosteneffectiviteit studies
- Tabel 6. Biohormonale closed loop

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 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.

Diabetes Fonds

De geselecteerde studies tonen de meerwaarde van HCL aan ten opzichte van andere insuline behandelingen. Telkens biedt de interventie een typische functionaliteit die typisch is voor geautomatiseerde koppeling van sensor en pomp (bijvoorbeeld pompstop bij laag voorspeld, automatische basaalaanpassing of autocorrectie).

Resultaten

Hybrid closed loop systemen leiden tot:

- ✓ Verbetering van HbA1c met 0,3-0,6 procentpunten.
- ✓ Meer tijd in tijd binnen de streefwaarden; in de meeste klinische studies ongeveer 10%, ofwel 2,4 uur per dag extra. Dat geldt ook voor Do-It-Yourself closed loop. Bij de bi-hormonale closed loop is de extra tijd binnen streefwaarden tot éénderde, dus 8 uur extra, uitkomend op in totaal 78-87% binnen streefwaarden.
- ✓ Vooral meer tijd binnen de streefwaarden in de nacht. Met een van de twee bihormonale closed loop systemen zijn de nachten nagenoeg geheel binnen de streefwaarden (97%).
- ✓ Een kwart minder tijd in hypoglykemie. Bij de bi-hormonale closed loop driekwart 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.
- ✓ De extra kosten bedragen 6 tot 37 duizend euro per QALY, ruim onder de betalingsbereidheid in Nederland van 50 duizend euro.

Conclusie

Op basis van de resultaten van het hier verzamelde wetenschappelijk onderzoek blijkt de meerwaarde van hybrid closed loop (HCL) systemen. HCL 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 HCL ook tot minder complicaties.

De aanbeveling op basis hiervan is om hybrid closed loop, of een sensor voor do-it-yourself closed loop, voor te schrijven en te vergoeden voor iedereen die minder hypoglykemische periodes, meer tijd binnen streefwaarden of minder complicaties nastreeft als behandeldoel. Voor betere kwaliteit van leven als behandeldoel is het voordeel van HCL aannemelijk.

Diabetes Fonds

De keuze voor inzet van HCL 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.

Hybrid closed loop

Tabel 1. Langdurende klinische trials (>6 weken)*

Referentie	Populatie	Interventie	Controle	HbA1c (%)	TIR (%)	TBR (%)	Kwaliteit van leven	Behandelperiode
Gawrecki 2021	Volwassenen N=12 31,3 ± 6,7 jaar HbA1c: 6.8 ± 0.5	Closed loop (DIY: Dana+G5+AAPS)	Open loop (Minimed)	6,8 -> 6,3	68,0 -> 79,3	2,50 -> 1,75		RCT 12 weken
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		RCT Crossover 2x12 weken
Kudva 2021	N=1128	Closed loop	Open loop				PROMs: - Significante verbetering hypo angst - Geen verschil in hypo-awareness en hypervermijding - Neiging tot meer hypo zelfvertrouwen - Meer voordelen en minder lasten	RCT 6 maanden
Kovatchev 2020a	Volwassenen N=80 42,3 ± 11,9 HbA1c 7,42 ± 1,03	Closed loop (Tandem Control IQ)	Open loop	Groep A: -0,5% (7,60 -> 7,13) Groep B: -0,3% (7,24 -> 6,95)	Overall: 58,6 -> 69,5	Overall: 4,0 -> 1,8		RCT Crossover 4 x 8 weken 2 groepen in verschillende volgorde (SAP, nacht HCL, 24/7 HCL, nacht HCL)
Kovatchev 2020b	Volwassenen N=124 33 ± 16 jaar 7.4 ± 0.8%	Closed loop (inControl AP is een prototype van tandem Control IQ)	Open loop (SAP)		57 -> 64	3,0 -> 2,1		RCT 3 maanden

Diabetes Fonds

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		RCT Crossover 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
Franc 2018	Volwassenen N=68 47.2±13.4 jaar HbA1c 7.6 ± 0.9%	Closed loop (DBLG1)	Open loop		58.7 -> 69.5	4.1 -> 2.1%		RCT Crossover 2x12 weken
Tauschmann 2018	Kinderen, jongvolwassen (61%) en volwassenen (39%) 11- 36 jaar N=86 HbA1c 8,3 ± 0,6	Closed loop (Cambridge Algorithm) (n=46)	Open loop (n=40)	8,0 -> 7,4	52 - > 65%	3,5 -> 2,6		RCT 3 maanden
Kropff 2015	Volwassenen N=32 47.0 ± 11.2 jaar	Closed loop (DiA is prototype van Tandem Control) at night and open loop during the day	Open loop (SAP)		Nacht (20-8) 58,1 -> 66,7	Nacht 3,0 -> 1,7		RCT Crossover 2 x 6-8 weken
Thabit 2015	Volwassenen N=32 40.0 ± 9.4 jaar	Closed loop (FlorenceD2A is prototype van Cambridge algorithm)	Open loop	-0,3% (7,6 -> 7,3)	56,8 -> 67,7 Nacht (range 3,9 - 8,1) 39,4 -> 59,1	3,0 -> 2,9 Nacht (range 3,9 - 8,1) 4,0 -> 2,4		RCT Crossover 2 x 12 weken

Diabetes Fonds

Tabel 2. Kortdurende klinische trials (<6 weken)*

Referentie	Populatie	Interventie	Controle	HbA1c (%)	TIR (%)	TBR (%)	Kwaliteit van leven	Behandelperiode
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		RCT Crossover 2 x 4 weken
Haidar 2021	Volwassenen N=36 39 ± 16 jaar HbA1c 7,5 ± 0,9	Closed loop (iPancreas, Un. of Oregon)	Open loop		61 -> 69	3,5 -> 1,6		RCT Crossover 2 x 12 dagen
Wheeler 2021	Adolescenten en volwassenen N=59 23,3 ± 14,4 jaar	Closed loop (780G)	Open loop met PLGS				Higher technology satisfaction (DTSQs); 27,9 -> 30,9 Liberation from poor sleep quality: 5,7 -> 4,8	RCT crossover 2 X 4 weken
Hanaire 2019	Volwassen N=38	Closed loop (DBLG1)	Open loop		64,1 -> 79,4			RCT Crossover 2 x 72 uur Large dinners and physical exercise
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		RCT Crossover At-home 2 x 3 weken
Brown 2017	Volwassenen 45,5 ± 9,5 N=40 HbA1c 7,4 ± 0,8	Closed loop (DiA = prototype Tandem Control)	Open loop		71,4 -> 78,3	4,3 -> 2,5 Nacht: 3,2 -> 0,9		RCT Crossover Supervised outpatient and home setting 2 x 5 dagen

Diabetes Fonds

Bally 2017	Volwassen N=29 41 ± 13 jaar HbA1c 6,9 ± 0,5	Closed loop (FlorenceD2A is prototype van Cambridge algorithm)	Open loop		65,6 -> 76,2 Nacht (24-6) 64,5 -> 82,0	5,3 -> 2,8 Nacht (24-6) 9,0 -> 3,2 Onder 3,3 mmol/l 2,6 -> 0,9		RCT crossover 2x4 weken
Kovatchev 2014	Volwassenen N=18 46 ± 10 jaar HbA1c 7,4 ± 0,7	Closed loop (DiAs, prototype Tandem Control)	Open loop		70,0 -> 66,1	1,25 -> 0,7		RCT crossover Poliklinisch 2x 40 uur
Leelarathna 2014	Volwassenen N=17 34 ± 9 years, HbA1c 7,6 ± 0,88	Closed loop (Cambridge algorithm)	Open loop		61,8 -> 74,5	5,0 -> 3,7		RCT crossover 2 x 8 dagen
Thabit 2014	Volwassenen N=24 43 ± 12 jaar HbA1c 8,1 ± 0,8	Overnight closed loop (Florence/ Cambridge algorithm)	Open loop		61,2 -> 73,2	2,1 -> 1,8		RCT crossover 2 x 4 weken

Diabetes Fonds

Tabel 3. Single arm studies, observationeel onderzoek en retrospectieve data analyse*

Referentie	Populatie	Interventie	Baseline	HbA1c (%)	TIR (%)	TBR (%)	Kwaliteit van leven	Behandelperiode
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	Single arm study Poliklinisch 3 maanden
Pinsker 2021	Jongeren en volwassenen N=1.435 45,5 ± 16,6 jaar HbA1c 6,9 ± 0,9	Closed loop (Tandem Control IQ) Meting T2	Idem Meting T1		78,2 -> 79,2		PROs reflected high device-related satisfaction and reduced diabetes impact at T2. Factors contributing to high trust in the system included sensor accuracy, improved diabetes control, reduction in extreme blood glucose levels, and improved sleep quality. In addition, participants reported improved quality of life, ease of use, and efficient connectivity to the continuous glucose monitoring system as being valuable features of the system.	Observationeel onderzoek (survey) 4 weken Meting T1: minstens 3 weken na ingebruikname. Meting T2: 4 weken na T1.
Beato-Vibora 2021	Adults N=52 43 ± 12 jaar HbA1c: 7.2% ± 0.9	Closed loop (780G)	Open loop met PLGS (640G)		67,3 -> 79,6			Data analyse 1 maand

Diabetes Fonds

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
Breton 2021	Ouder dan 6 N=7813	Closed loop (Tandem Control IQ)	Tandem Basal IQ		63,6 -> 73,6	0,9 -> 0,9		Retrospectieve data analyse 12 maanden
Brown 2021	Adolescenten en volwassenen N=128 37 ± 14 jaar HbA1c 7,2 ± 0,9%	Closed loop (Omnipod 5)	Standaard behandeling	-0,38 7,16 -> 6,78	64,7 -> 73,9 Naar leeftijd: 14-17: +9,7% 18-25: +13,0% 26-50: +8,0% 50+: +9,2% Bij alle leeftijdsgroepen van onder naar boven de 70% grens.	2,0 -> 1,1		Observationeel onderzoek 3 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
Lum 2021	Kinderen en volwassenen N=558 23 ± 16 jaar 6,8 ± 1,0	Closed loop (DIY) (n=558)	Standaard behandeling (N=447)	6,8 -> 6,5	67 -> 73	2,9 -> 2,8		Observationele studie 6 maanden
Toschi 2021	Ouderen 70 ± 4 jaar N=39	Closed loop	Open loop >95% pomp en cgm		62 -> 76	2 -> 1		Retrospectieve data analyse 3 maanden
Usoh 2021	Volwassenen N=230	Closed loop (670G)	MDI of SMBG		59,3 -> 70,1	1,7 -> 1,3		Retrospectieve data analyse 2½ jaar
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

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
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%	Observationeel onderzoek 72 dagen
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 >21 dagen
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 single arm 3 maanden

Diabetes Fonds

Tabel 4. Meta studies*

Referentie	Populatie	Interventie	Baseline	HbA1c (%)	TIR (%)	TBR (%)	Kwaliteit van leven	Behandelperiode
Fang 2021	12 trials	Closed loop	Open loop (SAP)		+7,91		Less adverse effects	Meta studie (RCTs)
Bekiarı 2018	41 trials (n=1042)	Closed loop (diverse systemen)	SAP/CSII	-0,26 (3 trials)	+9,6 Nacht: +15,2	-1,5 Nacht: -2,2		Meta studie (RCTs)
Pease 2020a	2 trials	Closed loop	Open loop (CSII+CGM)	-0,36		Niet-ernstige hypo's: -0,76 Ernstige hypo's: -0,60		Meta studie (RCTs > 6 weken)
Pease 2020b	A: 2 trials B: 2 trials	A: Closed loop B: Nocturnal closed loop	Open loop (CSII+CGM)		A: +8,77 B: +6,73	A: -0,76 B: -0,50		Meta studie (RCTs > 2 weken)

Diabetes Fonds

Tabel 5. Kosteneffectiviteit studies*

Referentie	Land	Interventie	Control	Levens- verwachting	Quality adjusted life years (QALYs)	Extra kosten	Extra kosten per QALY	Methode
Jendle 2021	Zweden	Closed loop (780G)	isCGM plus MDI or CSII.	+0,16	+1,95	€ 72.741	€ 37.370	IQVIA CORE Diabetes Model
Roze 2021	UK	Closed loop (670G)	CSII		+1,73	£ 35,425	£ 20.421	IQVIA CORE Diabetes Model
Cohen 2021	Oostenrijk	Closed loop (780G)	MDI + isCGM	+0,82	+2,09	€ 51.045	€ 24.475	IQVIA CORE Diabetes Model
Serné 2021	Nederland	Closed loop (670G)	MDI/CSII + isCGM	+0,46	+2,23	€ 13.683	€ 6.133	IQVIA CORE Diabetes Model

Diabetes Fonds

Tabel 6. Biohormonale closed loop*

Referentie	Populatie	Interventie	Baseline	HbA1c (%)	TIR (%)	TBR (%)	Kwaliteit van leven	Behandelperiode
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		RCT Crossover 2 x 2 weken
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		RCT Crossover 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		RCT Crossover

* Vet gemarkeerd is klinisch relevant: HbA1c daling van 0.4 procentpunt (Zorginstituut 2019), overeenkomend met TIR stijging van 6.7 procentpunt (Beck et al 2019abc, 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 (3,9-10 mmol/l) en TBR (<3,9 mmol/l) zijn >70% resp. <4% (Battelino et al. 2019). Voor Kosteneffectiviteit hanteert het Zorginstituut (2019) een referentiewaarde van €50.000/QALY (passend bij een ziektelast tussen 0,4 en 0,7).

Afkortingen

AID = Automated Insulin Delivery (closed loop) =

HCL = Hybrid Closed Loop (o.a. 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) = open loop

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

Referenties

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. (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.

Bally L, et al. (2017), Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Apr;5(4):261-270. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30001-3. Epub 2017 Jan 14. PMID: 28094136; PMCID: PMC5379244.

Beato-Vibora PI, et al. (2021), Rapid Improvement in Time in Range After the Implementation of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Sep;23(9):609-615. doi: 10.1089/dia.2021.0037. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33784187.

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

Diabetes Fonds

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

Beck RW, et al. (2019c), 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, 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. et al. (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

Breton MD, Kovatchev BP (2021). One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Sep;23(9):601-608. doi: 10.1089/dia.2021.0097. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33784196.

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, *J Endocrine Soc*, Volume 5, Issue Supplement_1, April-May 2021, A671-672.

Brown SA, 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

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.

Carlson (2020). Safety and Glycemic Outcomes of the MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL) System in Subjects with T1D. *Diabetes* 2020 Jun; 69(Supplement 1): <https://doi.org/10.2337/db20-97-LB>.

Cohen, O. et al. (2021), Cost-effectiveness analysis of the Minimed 780G versus multiple daily injections with intermittently scanned continuous glucose monitoring in individuals with type 1 diabetes in Austria, Oral presentation at the Advanced Technologies & Treatments for Diabetes conference, 2-5 June 2021, Virtual.

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

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.

Diabetes Fonds

Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 28;389(10067):368. Erratum in: *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):e2. PMID: 28007348; PMCID: PMC5358809.

Fang Z, et al. (2021). Efficacy and safety of closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump in the treatment of adults with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Endocrinol Invest*. 2021 Sep 17. doi: 10.1007/s40618-021-01674-6. Epub ahead of print. PMID: 34535888.

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., 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, et al. (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.

Gawrecki A, (2021). Safety and glycemic outcomes of do-it-yourself AndroidAPS hybrid closed-loop system in adults with type 1 diabetes. *PLoS One*. 2021 Apr 5;16(4):e0248965. doi: 10.1371/journal.pone.0248965. PMID: 33819289; PMCID: PMC8021167.

Haidar A, et al. (2021), Comparison Between Closed-Loop Insulin Delivery System (the Artificial Pancreas) and Sensor-Augmented Pump Therapy: A Randomized-Controlled Crossover Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Mar;23(3):168-174. doi: 10.1089/dia.2020.0365. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33050728; PMCID: PMC7906861.

Haidar, A, et al. (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, 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>

Jendle J, et al. (2021), The Cost-Effectiveness of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in People with Type 1 Diabetes: a Health Economic Analysis in Sweden. *Diabetes Ther*. 2021 Nov;12(11):2977-2991. doi: 10.1007/s13300-021-01157-0. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34596879.

Diabetes Fonds

Kovatchev BP, et al. (2014), Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1789-96. doi: 10.2337/dc13-2076. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24929429; PMCID: PMC4067397.

Kovatchev, Boris P., et al. (2020a), 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).

Kovatchev B, et al. (2020b). Randomized Controlled Trial of Mobile Closed-Loop Control. *Diabetes Care*. 2020 Mar;43(3):607-615. doi: 10.2337/dc19-1310. Epub 2020 Jan 14. Erratum in: *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):1366. PMID: 31937608; PMCID: PMC7035585.

Kropff J, et al. (2015). 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 939–947.

Kudva YC et al. (2021), Patient-Reported Outcomes in a Randomized Trial of Closed-Loop Control: The Pivotal International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Oct;23(10):673-683. doi: 10.1089/dia.2021.0089. PMID: 34115959.

Leelarathna L, et al. (2014). Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1931-7. doi: 10.2337/dc13-2911. PMID: 24963110.

Lum JW, et al. (2021). A Real-World Prospective Study of the Safety and Effectiveness of the Loop Open Source Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Technol Ther*. 2021 May;23(5):367-375. doi: 10.1089/dia.2020.0535. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33226840; PMCID: PMC8080906.

Müller, Lars, et al. (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

Pease A, et al. (2020a), The Efficacy of Technology in Type 1 Diabetes: A Systematic Review, Network Meta-analysis, and Narrative Synthesis. *Diabetes Technol Ther*. 2020 May;22(5):411-421. doi: 10.1089/dia.2019.0417. Epub 2020 Feb 5. PMID: 31904262.

Pease A, et al. (2020b), Time in Range for Multiple Technologies in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020 Aug;43(8):1967-1975. doi: 10.2337/dc19-1785. PMID: 32669412.

Pinsker JE, et al. (2021). Real-World Patient-Reported Outcomes and Glycemic Results with Initiation of Control-IQ Technology. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Feb;23(2):120-127. doi: 10.1089/dia.2020.0388. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32846114; PMCID: PMC7868573.

Puhr S, et al. (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.

Roze S, et al. (2021). Cost-effectiveness of a novel hybrid closed-loop system compared with continuous subcutaneous insulin infusion in people with type 1 diabetes in the UK. *J Med*

Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):883-890. doi: 10.1080/13696998.2021.1939706. PMID: 34098834.

Serné, E.H. et al. (2021), Cost-effectiveness analysis of the Minimed™ 670g system versus multiple daily injections with intermittently scanned continuous glucose monitoring in individuals with type 1 diabetes in the Netherlands, Oral presentation at the Advanced Technologies & Treatments for Diabetes conference, 2-5 June 2021, Virtual.

Thabit H. et al. (2014). Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: a 4-week, multicentre, randomised crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Sep;2(9):701-9. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70114-7. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24943065; PMCID: PMC4165604.

Thabit H, et al. (2015) Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2129–2140.

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>

Toschi E, et al. (2021). Closed-Loop Insulin Therapy in older adults with Type 1 Diabetes: real-world data. *Diabetes Technol Ther.* 2021 Oct 5. doi: 10.1089/dia.2021.0311. Epub ahead of print. PMID: 34609917.

Usoh CO, et al. (2021). Real-World Efficacy of the Hybrid Closed-Loop System. *J Diabetes Sci Technol.* 2021 Jan 11:1932296820985103. doi: 10.1177/1932296820985103. Epub ahead of print. PMID: 33430621.

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.

Wheeler BJ, et al. (2021). Improved technology satisfaction and sleep quality with Medtronic MiniMed® Advanced Hybrid Closed-Loop delivery compared to predictive low glucose suspend in people with Type 1 Diabetes in a randomized crossover trial. *Acta Diabetol.* 2021 Aug 27. doi: 10.1007/s00592-021-01789-5. Epub ahead of print. PMID: 34453208.

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.