



Kontinuierliches / Flash Glukosemonitoring bei insulinbehandeltem Diabetes mellitus

Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin (Rapid assessment)
EUnetHTA Joint Action 3 WP4 Project ID: OTJAo8

Kurzfassung in Deutsch

Oktober 2018

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA
1030 Wien, Haidingergasse 1
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0
ewg@sozialversicherung.at

Inhalt

Inhalt	2
1 Abkürzungsverzeichnis	4
2 Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit von kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM Real Time) und Flash Glukosemonitoring (FGM) bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus	5
2.1 Aufgabenstellung.....	5
2.2 Einleitung	5
2.2.1 Beschreibung der Technologie	6
2.2.2 Gesundheitsproblem.....	7
2.3 Methoden	8
2.4 Ergebnisse	9
2.4.1 Verfügbare Evidenz	9
2.4.2 Klinische Wirksamkeit	9
2.4.3 Sicherheit.....	12
2.4.4 Ethische, organisatorische, patientenrelevante, soziale und rechtliche Aspekte	12
2.4.5 Patientenbeteiligung.....	12
2.4.6 Laufende Studien	12
2.4.7 Kostenerstattung	12
2.5 Diskussion.....	13
2.6 Schlussfolgerungen.....	13
3 Referenzen	i

Dieses Assessment wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und gereviewt. Die Kurzfassung wurde von der Autorin, die als Ko-Autorin an diesem Assessment mitgearbeitet hat, übersetzt. Der Bericht folgt der Struktur und Methodik der EUnetHTA.

Disclaimer

Die Autorin ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

Assessment team

Author(s)	Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (AAZ), Croatia
Co-Author(s)	Main Association of Austrian Social Security Institutions (HVB), Austria The Norwegian Institute of Public Health (NIPHNO), Norway
Dedicated Reviewer(s)	Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQUAS), Spain Healthcare Improvement Scotland (HIS), Scotland Regione Emilia-Romagna (RER), Italy
Observer(s)	Administracao Central do Sistema de Saude (ACSS), Portugal Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT), Poland
Project Manager	Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA), Austria

Kontakt

Autorin: irmgard.schiller-fruehwirth@sozialversicherung.at

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird jeweils nur die männliche Form der Bezeichnung von Personen (z.B. Patient) verwendet. Damit ist aber immer sowohl die weibliche als auch die männliche Form gemeint.

1 Abkürzungsverzeichnis

AAZ	Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (AAZ), Kroatien
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion
CGM system	Continuous glucose monitoring system
DM	Diabetes mellitus
FGM system	Flash glucose monitoring system (also iCGM: intermittently viewed continuous glucose monitoring)
HTA	Health Technology Assessment
MDII	Multiple daily insulin injections
RCT	Randomisierte klinische Studie
REA	Relative Effectiveness Assessment
rtCGM	Real-time CGM
SMBG	Blutzuckerselbstmessung
SR	Systematic review = systematische Übersichtsarbeit
nRCT	Non randomized clinical trial
RoB	Risk of Bias = Risiko eines Bias
REA	Relative Effectiveness Assessment
T ₁ DM und T ₂ DM	Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

2 Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit von kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM Real Time) und Flash Glukosemonitoring (FGM) bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus

2.1 Aufgabenstellung

Ziel des HTA Berichts [1] ist die Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von kontinuierlichem Glukosemonitoring in Echtzeit (rtCGM) und Flash Glukosemonitoring (FGM) zum eigenständigen Glukosemonitoring durch Patienten (Erwachsene, Kinder, Schwangere) mit insulinbehandeltem Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus (T1 DM and T2 DM).

Die Forschungsfrage war, ob rtCGM und FGM effektiver und/oder sicherer sind als die Selbstkontrolle durch Blutzuckerselbstmessung (SMBG), unabhängig ob rtCGM und FGM nur in Verbindung mit oder auch ohne Bestätigung durch eine zusätzliche Blutzuckerselbstmessung für Behandlungsentscheidungen von Patienten verwendet werden kann und unabhängig, ob die Insulintherapie durch eine Insulinpumpe (CSII) oder durch mehrmalige tägliche Insulininjektionen (MDII) erfolgt.

Die relative Wirksamkeit und Sicherheit von rtCGM im Vergleich zu FGM wurde ebenfalls untersucht. Potentielle ethische, organisatorische sowie patientenbezogene, soziale und rechtliche Aspekte wurden, falls relevant, ebenfalls adressiert

2.2 Einleitung

Ziel des Projekts war einerseits die Erstellung eines HTA mit Partnern des EUnetHTA Netzwerks anhand des EUnetHTA HTA Core Model® for Relative Effectiveness Assessment (REA) [2, 3] zum kontinuierlichen Glukosemonitoring in Echtzeit (rtCGM) und Flash Glukosemonitoring (FGM) und andererseits nationale HTAs basierend auf diesem Bericht zu ermöglichen.

Unterschiedliche Definitionen und/oder Bezeichnungen werden in der Literatur für rtCGM and FGM Systeme verwendet, z.B. wird FGM als eigenständige Methode, zwischen dem CGM System und den traditionellen Blutzuckermessgeräten, oder als spezielle Form der kontinuierlichen Blutglukosemessung oder als „intermittently viewed“ CGM (iCGM) oder “flash“ CGM beschrieben [4-8]. Die Autoren des Berichts verwenden die Begriffe „kontinuierliche Glukosemonitoring in Echtzeit (rtCGM)“ und „Flash Glukosemonitoring“, wie sie auch in den jeweiligen Gebrauchsanleitungen verwendet werden.

Das Thema, ursprünglich von der kroatischen Agentur für Qualität und Akkreditierung im Gesundheits- und Sozialwesen (AAZ) vorgeschlagen, ist relevant, weil nunmehr viele dieser Glukosemonitoring Systeme am Markt verfügbar sind. Angesichts des potentiellen klinischen Nutzens und der möglichen Vorteile in Hinblick auf die Lebensqualität, der Vielzahl der Produkte auf dem Markt, der hohen Kosten der Anschaffung und im weiteren Gebrauch, sowie der Unterschiede hinsichtlich der Verfügbarkeit und Kostenübernahme in den verschiedenen Ländern haben viele EUnetHTA Partner ihr Interesse an einem HTA bekundet.

2.2.1 Beschreibung der Technologie

Die bewerteten Technologien inkludieren die rtCGM und FGM Systeme als eigenständige Geräte für Patienten mit insulinpflichtigem T1 DM und T2 DM, sowohl für Erwachsene, Kinder oder Patientinnen mit Schwangerschaftsdiabetes. Die Insulintherapie erfolgt entweder mit einer Insulinpumpen (CSII) oder mehrmalige täglichen Insulininjektionen (MDII). Professionelle (retrospektive) Geräte werden nicht untersucht.

Stand-alone Geräte zum Glukosemonitoring werden als „ergänzend“ bezeichnet, wenn diese Geräte nicht für Therapieentscheidungen ohne Bestätigungstest mittels Fingerstich verwendet werden können, oder als „nicht-ergänzend“ bezeichnet, wenn Therapieentscheidungen ohne Bestätigungstest mittels Fingerstich möglich sind oder ohne Kalibrierung durch eine Blutzuckermessung mittels Fingerstich verwendet werden können [9].

Folgende rtCGM Systems werden in dem HTA berücksichtigt: G4[®] PLATINUM Continuous Glucose Monitoring System, Dexcom; G5[®] Mobile Continuous Glucose Monitoring System, Dexcom; G6[®] Continuous Glucose Monitoring System, Dexcom GuardianTM Connect Continuous Glucose Monitoring system, Medtronic; Eversense[®] Continuous Glucose Monitoring system, Senseonics Incorporated; Eversense[®] XL Continuous Glucose Monitoring (CGM) System, Senseonics Incorporated, and FreeStyle Navigator II[®] Continuous Glucose Monitoring System, Abbott.

Ein FGM System, das FreeStyle Libre[®] Flash Glucose Monitoring System, Abbott wird in dem HTA berücksichtigt.

RtCGM und FGM Systeme messen den Glukosewert in der Zwischenzellflüssigkeit und liefern Trends und Schwankungen im Verlauf der Zeit und erlauben damit eine kontinuierliche Blutzuckerkontrolle. Dadurch sollen proaktive therapeutische Interventionen ermöglicht werden, um den Glukosewert unter Kontrolle zu behalten. Der mögliche Nutzen scheint besonders bei Kindern, Patienten mit schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, Schwangeren und Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung relevant zu sein.

rtCGM und FGM bestehen aus einem Sensor, einem wasserdichten Transmitter und einem Anzeigegerät. Der Transmitter wird am Oberarm befestigt und misst mittels einer kleinen Nadel, an dessen Ende sich der Sensor befindet, die Glukosewerte in der Flüssigkeit des umgebenden Fettgewebes zu jeder Tages- und Nachtzeit. Die so ermittelten Daten werden an ein Anzeigegerät (Receiver oder Smartphone-Gerät) übertragen. Ein wesentlicher Unterschied der beiden Produktarten ist die Messung der Glukosewerte – bei einem FGM erfolgt diese durch den Patienten, der das Lesegerät über den Sensor halten muss, um die Werte drahtlos zu scannen (dies muss mind. alle 8 Stunden erfolgen, um ein 24h-Protokoll zu erhalten) während bei einem rtCGM dies alle wenigen Minuten automatisch durchgeführt wird.

RtCGM Systeme können mit einer Insulinpumpe kombiniert und in diese integriert sein oder als eigenständiges Glukosemonitoring Gerät verwendet werden. Werte der RtCGM Systeme können mittels eines externen Lesegeräts oder einem Smartphone-Gerät ausgelesen werden. (Apple or Android).

Eine große Anzahl von unterschiedlichen Systemen für rtCGM ist seit circa 10 Jahren auf dem Markt verfügbar und vergrößert sich ständig mit neuen Generationen von Geräten mit mehr Optionen für den Anwender [6, 10, 11].

Zum Vergleich und als Referenzstandard wird die Blutglukoseselbstmessung (SMBG) herangezogen, aber auch head-to-head Vergleiche werden durchgeführt. SMBG ist die Selbstmessung des Blutzuckers mittels eines Tropfens von venösem, arteriellen oder

überwiegend kapillaren Blutes, gewonnen durch einen Fingerstich. SMBG ist eine Methode die Diabetestherapie zu steuern; viele verschiedene Blutglukosemessgeräte sind am Markt [12].

2.2.2 Gesundheitsproblem

Diabetes mellitus (DM) ist eine Stoffwechselerkrankung, die zu erhöhten Blutzuckerwerten führt. DM kann in folgende allgemeine Kategorien klassifiziert werden:

1. T1 Diabetes, entsteht durch einen Mangel am Hormon Insulin. Die insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse (Beta-Zellen) werden hierbei durch körpereigene Antikörper zerstört
2. T2 Diabetes, entsteht durch Insulinresistenz und Erschöpfung der Insulinproduktion
3. Gestationsdiabetes (GDM), erstmalige Diagnose einer Glukosetoleranzstörung während der Schwangerschaft
4. Andere spezifische Diabetes-Typen, durch Gendefekte in den Betazellen wie MODY (maturity onset diabetes of the young), Gendefekte in der Insulinwirkung, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, chemikalien- und medikamenteninduziert u.a.

T1 Diabetes und T2 Diabetes sind heterogene Krankheitsbilder, deren klinische Präsentation und Verlauf stark variieren können [13].

Das Register des WHO DIAMOND Projekts [14] dokumentierte von 1990-1999 große Unterschiede in der Inzidenz und Prävalenz von T1 Diabetes, von mehr als 60 bis weniger als 0,5 Fälle pro Jahr pro 100.000 Kinder unter 15 Jahren. Unterschiede in der Art und Weise der Fallbestätigung könnte zu dieser großen Variabilität beigetragen haben.

In hochentwickelten Ländern ist die Prävalenz von T2 Diabetes am höchsten in den armen Bevölkerungsschichten. Es gibt wenige Daten zum Zusammenhang zwischen Einkommen und Diabetes in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, aber existierende Daten legen nahe, dass die Prävalenz am höchsten in den reichen Bevölkerungsschichten ist, obwohl sich dieser Trend in manchen Ländern mit mittlerem Einkommen umkehrt. Der Anteil von nicht-diagnostiziertem und daher unbehandeltem T2 Diabetes variiert sehr stark, von 24% bis 62%.

Der Österreichische Diabetesbericht 2017 [15] berichtet für Österreich eine Schätzung von 515.000 bis 809.000 Diabetiker/innen (7 bis 11 %). Davon sind rund 368.000 bis 515.000 ärztlich diagnostizierte Diabetes-Fälle (rund 5 bis 7 %) und geschätzte 147.000 bis 294.000 (noch) nicht diagnostizierte Diabetiker/innen (rund 2 bis 4 %). Für die Gruppe der 0- bis 14-Jährigen wird für Österreich ein Diabetiker-Anteil von etwa 0,1 Prozent angenommen (ca. 1.600 Kinder).

Die Häufigkeit von erstmalig diagnostiziertem Diabetes in der Schwangerschaft und Gestationsdiabetes variiert und betrifft wahrscheinlich 10% bis 25% der Schwangerschaften. Bei einem Großteil der Fälle (75% bis 90%) von erhöhten Blutglukosewerten während der Schwangerschaft dürfte ein Gestationsdiabetes vorliegen [16].

Menschen mit T1 DM, T2 DM oder Gestationsdiabetes, die fähig und willens sind ihren DM selbst zu überwachen und ihre Therapie zu steuern, stellen die Zielpopulation dieses Berichts dar.

Unterzuckerung ist der häufigste limitierende Faktor im Blutzuckermanagement bei T1 und T2 Diabetes [17]. Symptome der Unterzuckerung sind unter anderem Schwäche, Zittern, Verwirrtheit, Tachykardie und Hungergefühl. Starke Unterzuckerung kann, muss aber nicht erkannt werden und kann zu Bewusstlosigkeit, Krampfanfällen, Koma und bis zum Tod führen. Kleine Kinder mit T1 Diabetes und ältere Patienten mit T1 und T2 Diabetes sind besonders

gefährdet eine klinisch relevante Unterzuckerung, aufgrund der herabgesetzten Fähigkeit diese zu erkennen und richtig zu kommunizieren, zu erleiden [17].

Die Hypoglykämie - Sterblichkeit liegt zwischen 4% und 10% der gesamten Sterblichkeit von Patienten mit T1 Diabetes. Die Hypoglykämie – Sterblichkeitsrate bei T2 Diabetes ist nicht bekannt, aber tödlich verlaufende Hypoglykämien sind dokumentiert.

Schwere Unterzuckerung dürfte mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei T2 Diabetes assoziiert sein und wiederholte schwere Unterzuckerung mit kognitiven Defiziten bei kleinen Kindern und Älteren. Nächtliche Hypoglykämien sind ein spezielles Problem, da es zu Schlafunterbrechungen und zu einer Verzögerung der Korrektur des erniedrigten Blutzuckers führen kann [18]. Fehlende Hypoglykämie-Wahrnehmung kann die Kontrolle des Diabetes und die Lebensqualität erheblich beeinflussen [17].

im Jahr 2018 hat die American Diabetes Association Empfehlungen zur Beurteilung der Blutzuckerkontrolle herausgegeben [17].

2.3 Methoden

Die Auswahl der Bewertungselemente basiert auf der EUnetHTA Core Model® Application for Rapid Relative Effectiveness (REA) Assessments [2]. Die Checkliste für potentielle ethische, organisatorische sowie patientenrelevante, soziale und rechtliche Aspekte des HTA Core Model for Rapid REA wurde befüllt. Die ausgewählten Fragestellungen wurden in beantwortbare Forschungsfragen übersetzt.

Für die den Domänen zur Beschreibung der Technologie (TEC), des Gesundheitsproblems und der derzeitigen Verwendung der Technologie (CUR) zugrunde gelegte Literatur wurde kein Instrument zur Qualitätsbeurteilung verwendet.

Gerätehersteller wurden gebeten nicht-vertrauliche Unterlagen zu den technischen Charakteristika und der derzeitigen Verwendung der Technologie zu übersenden. Diese Unterlagen wurden zusätzlich zu der Literatur, die durch Literatursuche gefunden wurde, verwendet. Es wurde eine deskriptive Analyse der Informationen aus den unterschiedlichen Quellen durchgeführt.

Ein Update existierender systematischer Übersichtsarbeiten (SRs) war nicht machbar, aber ein SR von RCTs mit einer Meta-Analyse für einen klinischen Outcome - HbA1c Änderung – wurde durchgeführt.

Für die Zusammenfassung der Ergebnisse zur relativen Effektivität ohne Meta-Analyse werden Forest Plots zur Visualisierung ohne gepoolte Schätzwerte präsentiert. Dafür wurden Medianwerte in Mittelwerte umgerechnet. Die verwendete Methode wurde von Wan 2014 [19] beschrieben.

Das Risiko von Bias der inkludierten RCTs wurde von zwei Wissenschaftlern unabhängig voneinander beurteilt. Die Validität der Studien und Outcomes und Evidenzgrad wurde gemäß der EUnetHTA Leitlinien beurteilt [20]. Das Cochrane Risk of Bias Tool wurde auf Ebene der Studien und der Outcomes angewendet und GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) zur Beurteilung des Vertrauens in die Gesamtheit der Ergebnisse.

Folgende Outcomes werden berücksichtigt: Änderung des HbA1c zu Beginn und Ende der Studie, die verbrachte Zeit in Normo- und Hypoglykämie, hypoglykämische Ereignisse,

schwerwiegende Hypoglykämien und Lebensqualität sowie Patientenzufriedenheit [21-23]. Geplante Subgruppenanalysen inklusive Meta-Analysen und indirekte Vergleiche mittels Netzwerk Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden.

Zur Patientenbeteiligung wurden zwei unterschiedliche Herangehensweisen gewählt, erstens Fokusgruppen mit individuellen Patienten und zweitens Involvierung von Patientenorganisationen [24].

2.4 Ergebnisse

2.4.1 Verfügbare Evidenz

Insgesamt wurden 12 RCTs mit 16 Publikationen für die klinische Wirksamkeit inkludiert, die rtCGM (als standalone Geräte oder mit Insulinpumpen) bzw. FGM mit SMBG verglichen [25-40]. Nur eine direkte Vergleichsstudie wurde identifiziert, die rtCGM mit FGM verglich [35]. Drei nicht randomisierte klinische Studien (nRCTs) [41-43] wurden für die Domäne Sicherheit zusätzlich zu den RCTs inkludiert.

Aufgrund der Heterogenität zwischen den Studienteilnehmern, den Interventionen und gemessenen Endpunkten wurde nur für den Endpunkt, Änderung des HbA_{1c} zu Beginn und Ende der Studie, eine Meta-Analyse mit Daten von zwei RCTs (DIAMOND und GOLD Studie) [27, 30] durchgeführt, die anderen Endpunkte werden beschreibend zusammengefasst.

Alle RCTs hatten aufgrund der fehlenden Verblindung das Risiko eines Bias (RoB). Die Ergebnissicherheit der vorliegenden Evidenz ist gering bis sehr gering für die Endpunkte verbrachte Zeit in Normo- und Hypoglykämie, hypoglykämische Ereignisse, schwerwiegende Hypoglykämien, Lebensqualität und Patientenzufriedenheit, sowie moderat für den Endpunkt Änderung des HbA_{1c} zu Beginn und Ende der Studie.

2.4.2 Klinische Wirksamkeit

2.4.2.1 Änderung des HbA_{1c} zu Beginn und Ende der Studie

Die Meta-Analyse der gepoolten Daten von zwei RCTs [27, 30], die rtCGM mit SMBG vergleicht, zeigt einen statistisch signifikanten Effekt von rtCGM bei T₁ DM Patienten mit mehrmaligentäglichen Insulininjektion in Hinblick auf die Reduktion des HbA_{1c} Spiegels. Siehe Abbildung 1

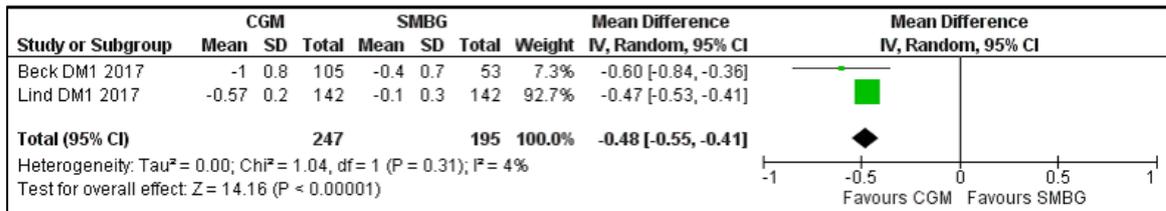


Abbildung 1: Forest Plot der Meta-Analyse: Vergleich der Änderung des HbA_{1c} zu Beginn und Ende der Studie von rtCGM vs. SMBG, Patienten mit T₁ DM mit MDII [27, 30]

Kontinuierliches Glukosemonitoring in Echtzeit (rtCGM) führte in der Mehrzahl der Studien bei Patienten mit mehrmaligen täglichen Insulininjektionen (MDII) im Vergleich zur Blutzuckerselbstmessung zu einer statistisch signifikanten Reduktion der HbA_{1c} Spiegel (Beck 2017; Ruedy 2017; Lind 2017; Beck 2017 T₂DM) [27] [38] [30] [28] sowie in zwei Studien bei Patienten mit mehrmaligen täglichen Insulininjektionen oder Insulinpumpen CSII (Battelino 2011, Riveline 2012) [26] [37].

In einer Studie bei Patienten mit MDII (Heinemann 2018) [25], in zwei Studien bei Patienten mit MDII oder CSII (Mauras 2012; van Beers 2016) [31] [39] und in einer Studie bei Patienten mit CSII (Ly 2013) [32] fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Ebenso fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der einzigen direkten Vergleichsstudie von rtCGM gegenüber FGM (Reddy 2018) [35], sowie in einer Studie die FGM mit SMBG bei T₁ DM vergleicht (Bolinder 2016) [29] und in einer Studie mit T₂ DM (Haak 2017) [40], die Patienten mit MDII und CSII inkludiert.

Vier Studien mit Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung (Heinemann 2018; Van Beers 2016; Ly 2013) [25] [39] [32], die rtCGM mit SMBG bzw. rtCGM mit FGM (Reddy 2018) [35] verglichen, zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Intervention und Kontrollgruppen. Allerdings war in diesen Studien der HbA_{1c} nicht der primäre Endpunkt.

Die Qualität der Evidenz ist moderat bis sehr niedrig.

2.4.2.2 Verbrachte Zeit im Blutzucker - Zielbereich

Die Ergebnisse von drei RCTs, die rtCGM mit SMBG bei Patienten mit T₁ DM verglichen (Beck 2017, van Beers 2016, Battelino 2011) [27] [39] [26] fallen zugunsten von rtCGM ($p < 0.05$) aus. In der direkten Vergleichsstudie (Reddy 2017) [35], rtCGM vs FGM fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Kein Unterschied fand sich beim Vergleich FGM vs SMBG bei Patienten mit T₂ DM (Haak 2017) [40], während sich bei T₁ DM Patienten (Bolinder 2016) [29] ein statistisch signifikanter Anstieg in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 6 Monaten zeigte.

Die Qualität der Evidenz ist niedrig bis sehr niedrig.

2.4.2.3 Verbrachte Zeit in Hyperglykämie

Beim Vergleich von rtCGM mit SMBG in Hinblick auf die Zeit, in der eine Hyperglykämie vorlag, war in einer Studie (Beck 2017) [27] die Zeit statistisch signifikant kürzer bei Patienten mit T₁ DM mit rtCGM gegenüber SMBG. Eine andere Studie (Heinemann 2018) [25] fand keinen Unterschied und zwei Studien berichteten keine statistischen Signifikanzen (Lind 2017 and Beck 2017) [30] [28].

Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich in der direkten Vergleichsstudie, die rtCGM mit FGM verglich (Reddy 2018) [35]. Beim Vergleich von FGM mit SMBG fand sich kein Unterschied bei Patienten mit T2 DM (Haak 2017) [40], jedoch bei Patienten mit T1 DM (Bolinder 2016) [29] konnte ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Die Qualität der Evidenz ist niedrig bis sehr niedrig.

2.4.2.4 Verbrachte Zeit in Hypoglykämie

Beim Vergleich von rtCGM mit SMBG fanden sich statistisch signifikante Ergebnisse für das kontinuierliche Blutglukosemonitoring bei Patienten mit mehrmaligen täglichen Insulininjektionen (Beck 2017 T1 DM Patienten; Heinemann 2018) [27] [25], in den Studien, die sowohl Patienten mit mehrmaligen täglichen Insulininjektionen und Insulinpumpen inkludierten (Battelino 2011, van Beers 2016) [26] [39] und bei Patienten mit Insulinpumpen (Ly 2013) [32]. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant in zwei Studien (Mauras 2012, Lind 2017) [31] [30].

Die direkte Vergleichsstudie, die rtCGM mit FGM verglich (Reddy 2018) [35] und 2 Studien, die rtCGM mit SMBG in T1 DM (Bolinder 2016) [29] und in T2 DM (Haak 2017) [40] verglichen, berichten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeit, in der eine Hypoglykämie vorlag, in der Interventionsgruppe.

Die Qualität der Evidenz ist niedrig bis sehr niedrig.

2.4.2.5 Hypoglykämische und schwere hypoglykämische Ereignisse

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der hypoglykämischen Ereignisse in den vier Studien, die rtCGM mit SMBG verglichen, unabhängig vom Insulinregime (Riddlesworth 2017, Heinemann 2018, Ly 2013, van Beers 2016) [25, 32, 36, 39]. Während drei andere Studien keinen Unterschied fanden (Battelino 2011, Mauras 2012; Riveline 2012) [26, 31, 37].

Die Qualität der Evidenz ist niedrig bis sehr niedrig.

Die direkte Vergleichsstudie, die rtCGM mit FGM verglich (Reddy 2018) [35] und 2 Studien mit Patienten mit T1 DM und T2 DM, die rtCGM mit SMBG (Bolinder 2016, Haak 2017) [29] [40] verglichen, berichteten eine statistisch signifikante Verringerung der hypoglykämischen Ereignisse in der Interventionsgruppe.

Die Qualität der Evidenz ist niedrig bis sehr niedrig.

Alle 4 Studien, die T1 DM Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder früheren schweren hypoglykämischen Ereignissen einschlossen, zeigten statistisch signifikante Ergebnisse für das kontinuierliche Blutglukosemonitoring hinsichtlich der verbrachten Zeit in Hypoglykämie als auch für hypoglykämische und schwere hypoglykämische Ereignisse. Drei der Studien verglichen rtCGM mit SMBG (Heinemann 2018; Ly 2013; van Beers 2016) [25, 32, 39], eine Studie verglich rtCGM mit FGM (Reddy 2018) [35].

Die Qualität der Evidenz ist niedrig bis sehr niedrig.

2.4.2.6 Patient-reported outcome, Lebensqualität, Patientenzufriedenheit

Die Ergebnisse der Studien sind inkonsistent, möglicherweise aufgrund unterschiedlicher Endpunkte und Befragungsinstrumente.

Die Qualität der Evidenz ist niedrig bis sehr niedrig.

2.4.3 Sicherheit

Systemische unerwünschte Ereignisse wurden in allen bis auf eine Studie berichtet, schwere systemische unerwünschte Ereignisse in der Mehrzahl der Studien, sowie unerwünschte Ereignisse im Zuge von schwerer Hypoglykämie und Ketoazidose. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse wurde von den Studienautoren als nicht im Zusammenhang mit der Intervention stehend angesehen.

Lokale unerwünschte Ereignisse wurden in fünf RCTs berichtet, drei im Zusammenhang mit der Verwendung von FGM [29, 30, 32, 33, 40]. Drei nicht randomisierte RCTs, alle im Zusammenhang mit der Verwendung von FGM [41-43]. Produktbezogene unerwünschte Ereignisse können auf die Verwendung des Sensors zurückgeführt werden und waren ähnlich denen, die bei der Selbstmessung mit einem Fingerstich auftreten, wie Schmerz oder Blutung. Allergische Reaktionen wurden ebenfalls berichtet. Die direkte Vergleichsstudie von rtCGM mit FGM berichtete überhaupt keine unerwünschten Ereignisse [35].

2.4.4 Ethische, organisatorische, patientenrelevante, soziale und rechtliche Aspekte

Einige spezifische Aspekte betreffend ethische, organisatorische sowie patientenrelevante, soziale und rechtliche Aspekte wurden anhand der Rapid REA Checkliste identifiziert [2] und sollten, wenn relevant, auf nationaler, regionaler oder lokaler Ebene berücksichtigt werden.

2.4.5 Patientenbeteiligung

Erwachsene, Kinder und Eltern von Kindern mit T₁ DM berichten sehr positive Erfahrungen mit rtCGM and FGM Geräten, da sie den Blutzuckertrend sehen und dementsprechend reagieren können. Der größte Vorteil wird im sozialen und emotionalen Bereich gesehen, mit besserer Lebensqualität, verbesserter Schlafqualität, Unabhängigkeit und besserer Kontrolle. Ein wichtiger Aspekt der Lebensqualität ist die mittels FGM oder rtCGM reduzierte und teils nicht erforderliche Zahl der häufigen Fingerstiche zur Glukosemessung.

Als wichtig wird die Schulung und Motivation angesehen, als Problem werden die hohen Kosten und die fehlende Verfügbarkeit in manchen Ländern gesehen.

2.4.6 Laufende Studien

Mehrere RTCs und nRCTs sind derzeit registriert, die sowohl FGM und rtCGM bei Erwachsenen und Kindern untersuchen.

2.4.7 Kostenerstattung

Derzeit werden in Österreich die Kosten für FGM und rtCGM (Eversense) für T₁ DM und T₂ DM mit Insulinpumpentherapie und mehrmaligen täglichen Insulininjektionen übernommen.

2.5 Diskussion

Die in die RCTs inkludierten Studienteilnehmern aus dem ambulanten Bereich, hauptsächlich Erwachsene mit T₁ und T₂ DM, sind repräsentativ für derartige klinische Studien. Die Mehrzahl der Studien inkludierte T₁ DM Patienten [25-27, 29-39, 41, 42], deren Ergebnisse sind allerdings nicht auf T₂ DM Patienten übertragbar.

Die Charakteristika der in die Studien eingeschlossenen Patienten waren in allen Studien ähnlich, nur ein RCT [31] inkludierte pädiatrische Patienten, kein RCT untersuchte Patientinnen mit Gestationsdiabetes. Die Studien variierten hinsichtlich des Alters der Patienten, des Diabetestyps, der Inklusionskriterien und der Interventionen. Unterschiedliche rtCGM Geräte wurden mit der Blutzuckerselbstmessung verglichen, mit einer Ausnahme, einer kleinen direkten Vergleichsstudie, die rtCGM mit FGM verglich [35]. Zwei RCTs verglichen FGM mit Blutzuckerselbstmessung, eine in T₁ und eine in T₂ DM Patienten [29, 40]. Die am häufigsten verwendeten CE gekennzeichneten und in der EU zugelassenen Blutzuckerselbstmessgeräte wurden in der Mehrzahl der RCTs als Vergleich herangezogen und die Wahl der Endpunkte war in Übereinstimmung mit klinischen Leitlinien, wie Änderung des HbA_{1c} zu Beginn und Ende der Studie, die verbrachte Zeit in Normo-,Hypo-und Hyperglykämie, hypoglykämische Ereignisse, schwerwiegende Hypoglykämien und Lebensqualität sowie Patientenzufriedenheit [4-8, 44-47]. Die Studienbeobachtungszeit variierte von 8 Wochen bis 12 Monate, diese unterschiedlichen Zeitperioden stellten eines der Hindernisse für eine rechnerische Zusammenfassung der Ergebnisse dar.

Der SR fasst die Ergebnisse der best verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz in narrativer Form zusammen, ohne Empfehlungen auszusprechen. Nicht-pharmakologische Behandlungen, wie medizinische Technologien zu untersuchen, haben spezifische Herausforderungen, wie die Schwierigkeit der Verblindung [48]. Verblindung ist ein wichtiges Kriterium im Risk of Bias (RoB) tool [49]. Falls eine Verblindung nicht möglich ist, wird zumindest eine verblindete Evaluation der Endpunkte empfohlen. In 2017 wurde ein, für RCTs von nicht-pharmakologischen Behandlungen erweitertes, CONSORT Statement publiziert um die Transparenz zu erhöhen und die korrekte Interpretation der Studienergebnisse zu erleichtern [49].

Entsprechend dem GRADE Handbuch, sollte ein SR eine umfassende Zusammenfassung der Evidenz beinhalten, jedoch typischerweise keine Empfehlungen. Eine getrennte Beurteilung der Stärke der Evidenz und der Stärke von Empfehlungen ist wichtig, da das Einbeziehen anderer Faktoren wie Ressourcenverbrauch, Gerechtigkeit und Akzeptanz die Richtung und Stärke von Empfehlungen beeinflussen kann [50].

Eine entscheidende Limitation in diesem Assessment ist die fehlende Meta-Analyse für die Mehrzahl der Endpunkte aufgrund von methodologischer und klinischer Heterogenität der Studien.

2.6 Schlussfolgerungen

Basierend auf einer narrativen Zusammenfassung ist kontinuierliches Blutglukosemonitoring in der Mehrzahl der Studien, die Patienten mit mehrmaligen täglichen Insulininjektionen und in zwei Studien auch Patienten mit einer Insulinpumpentherapie inkludierten, mit einer Reduktion des HbA_{1c} assoziiert. Alle Studien haben ein deutliches Bias Risiko und die Evidenz ist von moderater bis sehr niedriger Qualität. Sowohl CGM als auch FGM im Vergleich zur Blutzuckerselbstmessung war mit einer Reduktion von Hypo-und Hyperglykämien und

vermehrter Patientenzufriedenheit bei T₁ und T₂ DM assoziiert. Keine Studien wurden gefunden, die schwangere Frauen untersuchten. Nur ein RCT inkludierte ausschließlich Kinder [31], nur eine Studie war eine direkte Vergleichsstudie [35] und nur vier Studien untersuchten Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung [25, 32, 35, 39]. In allen RCTs war die Studienbeobachtungszeit 8 Wochen bis maximal 12 Monate. Aufgrund der Heterogenität der Studienteilnehmer, Interventionen und den gemessenen Endpunkten, wurde nur für einen Endpunkt, Änderung des HbA_{1c} zu Beginn und Ende der Studie (DIAMOND und GOLD Studien) [27, 30] eine Meta-Analyse durchgeführt mit statistisch signifikanten Ergebnissen für das kontinuierliche Blutglukosemonitoring.

Alle vier Studien mit T₁DM Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder vorausgegangenen schweren hypoglykämischen Ereignissen, mit nur einer direkten Vergleichsstudie, die CGM mit FGM mit einer Beobachtungszeit von 8 Wochen verglich [35], zeigten statistisch signifikante Ergebnisse für das kontinuierliche Blutglukosemonitoring hinsichtlich der verbrachten Zeit in Hypoglykämie sowie für hypoglykämische und schwere hypoglykämische Ereignisse. Diese Ergebnisse, allerdings mit Evidenz von niedriger bis sehr niedriger Qualität, sind für Patienten mit mehrmaligen täglichen Insulininjektionen und Insulinpumpentherapie von klinischer Bedeutung, da beides eine Prädisposition für zukünftige hypoglykämische Ereignisse darstellt.

Weitere direkte und unabhängige Vergleichsstudien, von hoher Qualität, vor allem bei Kindern und Schwangeren, und mit Langzeitergebnissen sind erforderlich.

3 Referenzen

- [1] Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (AAZ), Main Association of Austrian Social Security Institutions (HVB), The Norwegian Institute of Public Health (NIPHNO). Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin. Joint Assessment. Zagreb: EUnetHTA; 2018. Report No.: OTJA08. [Accessed 8.10.2018]. Available from: <https://www.eunetha.eu/the-joint-assessment-on-continuous-glucose-monitoring-cgm-real-time-and-flash-glucose-monitoring-fgm-as-personal-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treated-with-insuli/>.
- [2] European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness (REA) Assessments. Final Version 4.2. November 2015 [Accessed 9.10.2018]. Available from: http://mekat.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2.pdf.
- [3] European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model. 2016.
- [4] American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. S1-S2 p.
- [5] Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes care*. 2017;40(12):1631-40.
- [6] Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(S3):S25-S37.
- [7] Mankin G. Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System. Regional Drug & Therapeutic Centre (Newcastle), Northern Treatment Advisory Group (NTAG) 2016.
- [8] Wright N, Ng S, Agwu S, Adolfsson P, Drew J, Pemberton J, et al. ACDC Clinical Guideline. A Practical Approach to the Management of Continuous Glucose Monitoring (CGM)/Real-Time Flash Glucose Scanning (FGS) in Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Young People Under 18 years. 2017.
- [9] Forlenza GP, Argento NB, Laffel LM. Practical Considerations on the Use of Continuous Glucose Monitoring in Pediatrics and Older Adults and Nonadjunctive Use. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(S3):S13-S20.
- [10] Garg SK, Akturk HK. A New Era in Continuous Glucose Monitoring: Food and Drug Administration Creates a New Category of Factory-Calibrated Nonadjunctive, Interoperable Class II Medical Devices. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20:391-4.
- [11] Parker AS, Welsh JB, Dunn LJ, et al. Insights from big data. (1): viewing of real-time continuous glucose monitoring data and its impact on time in range *Diabetes technology & therapeutics*. 2018;20:A-121.
- [12] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Blood Glucose Monitors and Test Strips: A Review of the Comparative Clinical Evidence and Cost-Effectiveness – An Update 2013 [Accessed 9.10.2018]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2013/RCo435%20SMBG%20Update%20Final.pdf>.
- [13] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(Supplement 1):S11-S24.
- [14] WHO DIAMOND PROJECT [Accessed 9.10.2018]. Available from: <http://www.pitt.edu/~iml1/diabetes/DIAMOND.html>.
- [15] Österreichischer Diabetesbericht 2017: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen; [Accessed 8.10.2018]. Available from: <https://goeg.at/sites/default/files/2018-01/diabetesbericht2017.pdf>.
- [16] World Health Organization. Global report on diabetes 2016 [Accessed 9.10.2018]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=E350D06D15A8B5C1BCA0964EF6633634?sequence=1.
- [17] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S55-S64.
- [18] Cryer PE. Management of hypoglycemia during treatment of diabetes mellitus. *UpToDate* 2018 [Accessed 9.10.2018].

- [19] Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC medical research methodology*. 2014;14:135.
- [20] European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Updated EUnetHTA methodological Guidelines 2015 [Accessed 9.10.2018]. Available from: <http://5026.makemeweb.net/eunethhta-guidelines>.
- [21] Higgins J, S. G. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. Updated March 2011 2011 [Accessed 9.10.2018]. Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [22] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6.
- [23] Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
- [24] HTAi Patient Group Submission template – Non Medicines HTA [Accessed 9.10.2018]. Available from: <https://www.htai.org/interestgroups/patient-and-citizen-involvement/resources/for-patients-and-patient-groups/>.
- [25] Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10128):1367-77.
- [26] Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(4):795-800.
- [27] Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(4):371-8.
- [28] Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2017;167(6):365-74.
- [29] Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10057):2254-63.
- [30] Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(4):379-87.
- [31] Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes care*. 2012;35(2):204-10.
- [32] Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(12):1240-7.
- [33] Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Krger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):539-50.
- [34] Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes care*. 2017;40(6):736-41.
- [35] Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2018;35(4):483-90.
- [36] Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2017;8(4):947-51.

- [37] Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A, et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes care*. 2012;35(5):965-71.
- [38] Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results From the DIAMOND Trial. *Journal of diabetes science and technology*. 2017;11(6):1138-46.
- [39] van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(11):893-902.
- [40] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2017;8(1):55-73.
- [41] Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes technology & therapeutics*. 2015;17(11):787-94.
- [42] Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Archives of disease in childhood*. 2017;102(6):543-9.
- [43] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2017;8(3):573-86.
- [44] Pfutzner A, Klonoff DC, Pardo S, Parkes JL. Technical aspects of the Parkes error grid. *Journal of diabetes science and technology*. 2013;7(5):1275-81.
- [45] National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline. 2015. Last updated: July 2016.
- [46] Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.
- [47] Obley A, Hackett R, Mosbaek C, King V, Shaffer W. Coverage guidance: Continuous glucose monitoring in diabetes mellitus. Portland: Center for Evidence-based Policy, Oregon Health & Science University. 2017.
- [48] Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic evaluation for devices and drugs--same or different? *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009;12(4):402-4.
- [49] Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Annals of internal medicine*. 2017;167(1):40-7.
- [50] Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. The GRADE Working Group. GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations. Available from: Updated October 2013. [Accessed 12.10.2018]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.