

## **EHK meditsiiniseadmete loetelu muutmise ettepaneku kriteeriumitele vastavuse hinnang**

<b>Taotluse nimetus</b>	Guardian™ Connect pideva glükoosimonitooringu süsteem
<b>MSA kood</b>	11581
<b>Aasta</b>	2019

### **1. Lühikokkuvõte taotlusest**

AB Medical Group Eesti OÜ taotleb Guardian™ Connect MMT 7820 pideva glükoosimonitooringu süsteemi, tootja Medtronic Minimed, lisamist meditsiiniseadmete loetellu. Komplekti kuulub: Guardian Connect transmitter (saatja), saatja laadija ja testotsik.

Pidev glükoosimonitooring (*continuous glucose monitoring*, edaspidi CGM) on näidustatud nahaaluse koevedeliku glükoositasemete pidevaks või perioodiliseks jälgimiseks mitmesüsteravil olevatele või insuliinipumpa kasutatavatele diabeeti põdevatele patsientidele. CGM mõõdab naha alla paigaldatava glükoosisensoriga (Enlite) pidevalt koevedelikus oleva glükoosi hulka. See võimaldab kasutajatel jälgida glükoosi kontsentratsiooni mustreid ning tuvastada madala ja kõrge glükoositaseme perioode. Nahaaluskoosse paigaldatud sensori külge ühendatakse saatja, mis edastab sensorilt saadud mõõtetulemused vastuvõtjasse ehk mobiiltelefoni, mis peab olema varustatud vastava mobiilirakendusega (jälgitav reaajas, iga 5 minuti järel salvestatakse uus glükoosinäit, st 288 mõõtetulemust ööpäevas). Rakendus kuvab glükoosiandmeid ning hoiatusi, kui glükoositaseme saavutab seadistatud väärtuse, langeb sellest allapoole või tõuseb ülespoole. Süsteemi eesmärgiks on aidata patsiendil saavutada optimaalset glükeemilist kontrolli ja seeläbi vähendada diabeedi tüsistuste riski. Seejuures süsteemi eduka toimimise aluseks on eelkõige patsiendi motivatsioon ja oskused seda kasutada. Patsiendi ravisoostumuse olulisust ravitulemuste saavutamisel on rõhutanud ka rahvusvahelised ravijuhendid (ADA 2018<sup>1</sup>, NICE 2015<sup>2</sup>).

2018. a hindamisprotsessis tõdes haigekassa<sup>3</sup>, et taotletava süsteemiga ei ole läbi viidud randomiseeritud kontrollitud uuringud 1. tüüpi diabeediga mitmesüsteravil olevatel patsientidel, mistõttu on ebaselge kuivõrd on konkureerivate süsteemidega läbiviidud uuringute tulemused ülekantavad antud süsteemile. Pikaajalisi ja suuremahulisi uuringuid erinevate CGM seadmete efektiivsusest ja ohutusest avaldatud ei ole, seejuures vajadust kvaliteetsete uuringuandmete järele on rõhutanud mitmed rahvusvahelised uuringud ning Euroopa ühishindamise 2018. a raport<sup>4</sup>.

Kuigi taotleja on 2019.a menetlusprotsessi käigus esitanud täiendavaid CGM-süsteemide teadusartiklite publikatsioone, tõdetakse, et randomiseeritud uuringuid, mis näitaksid süsteemi Guardian Connect tõhusust, ei eksisteeri. Siiski on süsteemi hinnatud alljärgnevas kahes uuringus:

Uuringus (Slover et al 2018)<sup>5</sup> hinnati Guardian™ Connect süsteemi koos Guardian™ Sensor 3 sensoriga (Enlite sensori järeltulija) ohutust ja sooritust 145-l 1. tüüpi diabeediga väikelapsel ja noorukil vanuses 2-18 eluaastat, kellel diabeet oli diagnoositud vähemalt 1 aasta enne uuringusse kaasamist. Seejuures üle poolte uuringus osalenute kasutasid CGM või insuliinipumpa eelneva 12 kuu jooksul.

Kuuetunnise kliinikus läbi viidud testimise tulemusel leiti, CGM veresuhkru mõõtmistulemused erinesid ca 11% intravenoosselt või sõrmeotsast mõõtmise tulemustega ning 88% mõõtmistulemustest olid  $\pm 20\%$  referentsväärtuste vahemikus. Autorid järeldasid, et süsteem on hea täpsusega, tulemused on sarnased nii teiste CGM süsteemide tulemustega lastel kui ning sama süsteemi tulemustega täiskasvanutel, mistõttu leiti, et süsteem sobib kasutamiseks lastel koos pumbaga või iseseisvalt.

Uuringus (Freckmann et al 2018)<sup>6</sup> hinnati kolme erineva CGM süsteemi (*Dexcom G5™ Mobile CGM system, Guardian™ Connect system, Roche CGM system*) sooritust ja kasutust. Tegu oli Roche Diabetes poolt rahastatud avatud otsese võrdlusega prospektiivse uuringuga 54 diabeediga patsiendiga, kes kasutasid kõiki kolme seadet paralleelselt 6-7 päeva vältel. Tulemusi võrreldi veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega (SMBG). Kõik kolm süsteemi olid sarnase täpsusega ning hinnati positiivselt enamus kasutajate poolt.

Alternatiivsete CGM seadmetega on avaldatud järgmised uuringud.

Randomiseeritud ristvahetusega avatud uuringus IN CONTROL<sup>7</sup> 52 1. tüüpi diabeediga patsiendil, kellel on arvestatav hüpoglükeemiate mittetajumine (*hypoglycemia unawareness*) võrreldi omavahel SMBG vs CGM süsteemi (Paradigm Veo system koos MiniLink saatja ja Enlite sensoriga) mõju veresuhkrule 16-nädalase perioodi vältel (peale 12-nädalast nn. „wash out“ perioodi sekkumised vahetati). Uuringus leiti, et CGM süsteemi kasutades oli aeg, mis veedeti normoglükeemias pikem (65% vs 55,4%; erinevus 9,6%,  $p < 0,0001$ ), samuti vähenes nii hüpo- kui hüperglükeemias veedetud aeg, vastavalt 4,7% (6,8% vs 11,4%;  $p < 0,0001$ ) ja 5% (28,2% vs 33,2%;  $p < 0,0001$ ) ning raskete hüpoglükeemiate esinemissagedus (14 vs 34,  $p = 0,033$ ), seejuures HbA1c osas erinevust gruppide vahel ei olnud. Lisaks leiti, et tulemusi ei mõjutanud insuliini manustamise viis (mitmesüsteravi vs pump). Kuigi patsiendid muretsesid CGM ajal hüpoglükeemiate pärast vähem, ei omanud CGM olulist mõju patsientide elukvaliteedi teistele aspektidele.

Sarnastele tulemustele jõuti HypoDE uuringus<sup>8</sup> Dexcom G5 Mobile süsteemiga. Tegu oli mitmekeskuselise avatud paralleelgrupiga randomiseeritud kontrollitud uuringuga 149 1. tüüpi diabeediga patsiendiga ( $n = 74$  SMBG;  $n = 75$  rt\*CGM), kellel oli vähemalt üks raske hüpoglükeemia episood eelneval aastal või halvenenud teadlikkus hüpoglükeemiast (*impaired hypoglycaemia awareness*), kõik patsiendid olid süsteravil. Keskmine hüpoglükeemiate esinemissagedus 28 päeva kohta vähenes rtCGM grupis 10,8-lt 3,5-le (vähenemine 72%, statistiliselt oluline), kontrollgrupis oli muutus vähetähtis (14,4-lt 13,7-le). Samuti tõsiste hüpoglükeemiate esinemissagedus oli madalam rtCGM grupis: 1,18 vs 0,64 rasket hüpoglükeemiat patsiendiaasta kohta, IRR=0,36;  $p = 0,0247$ .

Mitmekeskuselises prospektiivses avatud randomiseeritud kontrollitud uuringus IMPACT<sup>9</sup> täiskasvanutega, kellel oli hästi kontrollitud diabeet ( $HbA1c \leq 58$  mmol/mol; 7,5%) võrreldi FreeStyle Libre (flashCGM) kasutamist SMBG-ga. Uuringusse randomiseeriti 241 patsienti. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli teadmatus hüpoglükeemiatest. Keskmine hüpoglükeemias veedetud aeg flashCGM grupis vähenes kuuendaks kuuks 3,38-lt tunnilt päevas 2,03 tunnile, võrdlusgrupis 3,44 tunnilt 3,27-le, gruppidevaheline erinevus  $-1,24$  ( $p < 0,0001$ ). Samuti esines rasket hüpoglükeemiat arvuliselt vähem flashCGM grupis (2 vs 5). Seejuures muutust patsientide poolt raporteeritud hirmus hüpoglükeemiate ees grupiti ei esinenud.

---

\* rtCGM - reaajas toimiv glükoosimonitooring

Randomiseeritud prospektiivses avatud risvahetusega uuringus (3 kuud mõlemas grupis)<sup>10</sup> 49 1. tüüpi diabeediga lapse (vanuses 2-12 a, HbA1c 7.7%) ja nende vanematega, hinnati kaugmonitooringu (Dexcom G5 Mobile CGM system) mõju vanemate psühhosotsiaalsetele tulemusnäitajatele võrdluses SMBG-ga. Tegu on väidetavalt esimese uuringuga, kus esmase tulemusnäitajana hinnati psühhosotsiaalseid aspekte. Uuringus leiti, et kui laps kasutab CGM, väheneb vanemate hirm hüpoglükeemiate ees ( $p < 0,001$ ) ning paranes vanemate tervisega seotud elukvaliteet, stress, ärevus ja uni. Seega võib CGM kasutamine aidata vähendada perekonna haiguskoormust. Kuigi uuringus küsitleti ka 8-12 lapsi, siis tulemused antud publikatsioonis käsitlesid vaid vanemate tulemusi.

Tšehhi tervishoiu uuringute instituudi (AZV) poolt rahastatud mitterandomiseeritud prospektiivsesse päriselu 52-nädalasse uuringusse COMISAIR<sup>11</sup> kaasati 65 1. tüüpi diabeediga patsienti, kelle HbA1c oli mitteoptimaalne - 8,3%. Patsiendid randomiseeriti nelja erinevasse gruppi: 1) mitmesüsteravi (MDI) + SMBG (n = 18), 2) püsimonitooringu võimekuseta pump (CSII, MiniMed Paradigm Veo või Animas Vibe) + SMBG (n = 20), 3) MDI + CGM (DexCom G4 CGM n = 12) 4) püsimonitooringuga pump (SAP) (MiniMed Paradigm Veo System koos Enlite sensoritega või Animas Vibe system koos DexComG4 sensoritega n = 15). Uuringus leiti CGM+ MDI ja SAP saavutati sarnane glükeemiline kasu (vähendasid HbA1c taset ja hüpoglükeemiaid) ning mõlemad olid statistiliselt oluliselt efektiivsemad võrreldes CSII+SMBG-ga või MDI+SMBG. Uuringus järelitati, et CGM+MDI võib olla võrdväärseks alternatiiviks püsimonitooringuga pumba kasutajatele. Sarnastele tulemustele jõuti ka retrospektiivses GCM tootja poolt rahastatud uuringus (Parkin et al 2017. a)<sup>12</sup>: rtCGM kasutamine parandab aastase perioodi vältel HbA1c taset seejuures sõltumata insuliini manustamise viisist ning et mitmesüsteravi kombinatsioonis rtCGM toob vähemalt samasuguse glükeemilise kasu ilma täiendavate pumpraviga seotud kuludega. Ka ülevaateartiklis (Martin et al. 2019)<sup>13</sup>, mis käsitles diabeediravis kasutatavaid tehnoloogiaid ning analüüsis nende mõju patsientide elukvaliteedile, patsiendikoolitusele, omaosaluse suurusele, leiti, et CGM on eelistatud raviviis pumpravi ees 1. tüüpi diabeediga patsientidel.

**Kokkuvõttes**, alternatiivsete CGM seadmetega on viimastel aastatel publitseeritud erinevaid lühiajalisi (kuni kuus kuud) väikesemahulisi (kaasatud 52-241 pt) uuringuid T1DM patsientidega, seejuures uuringute disain (randomiseeritud vs ristvahetusega/kontrollgrupiga uuringud) ning patsientide sihtgrupp olid mõnevõrra erinevad (veresuhkru kontroll ebapiisav või kes ei taju hüpoglükeemiaid või kellel on hästi kontrollitud diabeet). Uuringutes on leitud, et CGM-ga hüpoglükeemiate esinemissagedus ja kestus väheneb; raskete hüpodü esinemissagedus võib vähendada (osades uuringutes vähenes, aga mitte kõigis) ning CGM ei halvenda HbA1c taset ning võib aidata vähendada perekonna haiguskoormust. CGM süsteemi tulemused tunduvad võrreldavad püsimonitooringu pumpade tulemustega.

## **2. Meditsiiniseadme kulutõhususe hinnang**

### **2.1 Meditsiiniseadme kulud (hind)**

Guardian Connect maksumus arvestades taotleja täiendavat hinnapakumist on ■ eurot. Tootjapoolne garantii seadmele on 1 aasta, keskmine kasutusaeg on 2 aastat. Seade töötab koos sensoritega, mille maksumus on 46,6 eurot tüki kohta. Sensori kasutusaeg on 6 päeva. Kasutusjuhendi andmetel tuleb CGS kalibreerida (st. teha veresuhkru kontrollmõõtmine glükomeetriga) 2 h jooksul pärast saatja ühendamist uue

sensoriga, seejärel pärast 6 h möödumist; pärast esimest päeva on tarvis kalibreerida vähemalt iga 12 tunni tagant, kuid kõige optimaalsem on kalibreerida 3–4 korda päevas. Lisaks on tähelepanu juhitud, et ekraanil kuvatavaid sensori glükoosinäite ei tohiks kasutada otseselt ravi korrigeerimiseks, vaid pigem selleks, et saada teada, millal tuleks mõõta veresuhkru taset glükomeetriga. Seega asendab GCM seadme kasutus veresuhkru sõrmeotsast mõõtmist vaid osaliselt: patsient peab CGM süsteemi kasutades vähemalt  $365 \times 2 + (48 - 61) \times 2 = 826 - 852$  x aastast veresuhkrut endiselt sõrmeotsast mõõtma. Ühe aasta keskmine kulu Guardian Connect süsteemiga koos veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega on seega [redacted] kuni [redacted] eurot.

## 2.2 Võrdlus Eestis kasutatavate alternatiivsete raviviiside, sealhulgas meditsiiniseadmete, ravimite ja tervishoiuteenuste kuludega

Veresuhkru sõrmeotsast mõõtmise aastane maksumus ehk kulu testribadele ja lantsettidele (mõlemad 2600 tk) on 985 eurot. Püsiva glükoosimonitooriga pumba (SAP), mida haigekassa hüvitab alla 19-aastastele lastele, aastane kulu on 4 831 eurot.

Rahvusvaheliselt kasutatakse erinevaid CGM seadmeid (nt. *Abbott FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System* või *Dexcom*), kuid neid ei ole haigekassa meditsiiniseadmete loetellu taotletud. ADA juhendi<sup>1</sup> andmetel puuduvad nn *flash* seadmel alarmid ja seade ei edasta glükoosinäite pidevalt (ainult skaneerimisel), kuid seade ei vaja kalibreerimist ja on hinnalt soodsam võrreldes teiste CGM seadmetega. Näiteks Iirimaa maksab *Freestyle Libre*<sup>14</sup> lugeja (kuvab sensori näite ja viimase 8 tunni glükoosiandmeid ja veresuhkru trende, salvestab 90 päeva mõõtmistulemusi, keskmine kasutusaeg 2-3 aastat) 59,90 eurot, sensor (talletab 8 tunni andmeid 15-minutiliste intervallidega, kasutusaeg 14 päeva) 59,90 eurot. Seega maksab 1 raviaasta (arvutatud kahe aasta keskmisena) flash seadmega 1587 eurot.

Seega Guardian™ Connect süsteem on 3,5 x kallim kui veresuhkru sõrmeotsast mõõtmine, 2,2 x kallim flash seadmest, kuid 28% soodsam kui SAP.

2.3 Patsiendi poolt tehtavad kulutused – 10% või 50% meditsiiniseadme müügipakendi hinnast, 50% rakendatakse juhul, kui meditsiiniseadme kasutamisele on olemas alternatiivne, meditsiiniseadme müügipakendi hinnast odavam raviviis või teisest meditsiiniseadmete rühmast või muu Eestis kättesaadav odavam meditsiiniseade;

2.4 Tervishoiuteenuste ja soodusravimite kulud – ei muutu;

2.5 Ajutise töövõimetuse hüvitiste kulud – ei muutu;

2.6 Võimaliku sotsiaalabi vajaduse kulud ei muutu;

2.7 Patsiendi töövõime taastamise kulud ning mõju tema sissetulekutele – ei muutu.

## 3. Meditsiiniseadme vastavus ravikindlustuse rahaliste võimalustele, sealhulgas muu avaliku rahastamisallika olemasolu

3.1 Meditsiiniseadme lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele, sealhulgas asendav või täiendav mõju meditsiiniseadmete, tervishoiuteenuste, soodusravimite ja töövõimetushüvitiste kuludele lähtudes meditsiiniseadet vajavate patsientide arvu prognoosist Eestis diagnoosi või muu näidustuse, haiguse raskusastme või muu ravi kulgu mõjutavate asjaolu kaupa ning arvestades optimaalset raviks vajalikku meditsiiniseadme kogust patsiendi kohta

---

<sup>†</sup> haigekassa rahastab 48 sensorit aastas, arvestades sensori eluiga võib aastas vaja minna kuni 61 sensorit (365/6)

2017. a ravimistatistika andmetel kasutas diabeediravimeid I tüüpi diabeediga ca 5400 isikut (sh täiskasvanuid 4 716 isikut). Erialaspetsialistide hinnangul võib täiskasvanute CGM süsteemi kasutus koos sensoritega kasvada mõne aasta jooksul 50-60% tasemele. Kui arvestada hetkel kehtivat testribade ja lantsettide hüvitatavat kogust (2600 kalendriaastas) ja asjaolu, et CGM kasutaja kasutaks vähemalt 826 testriba/lantsetti, tähendaks CGM süsteemi koos 48 sensoriga rahastamine ravikindlustuse eelarvele 90% soodusmääraga lisakulu 1. aastal (kasutus 30%) **2,4 mln eurot** ning 4. aastal (kasutus 60%) **4,7 mln eurot**.

Teaduskirjandusele tuginedes on tõenäoline, et mitmesüsteravi koos CGM-ga efektiivsus võrreldav pideva glükoosimonitooriguga insuliinipumba kasutamisega. Seega võiks CGM olla osadele lastele soodsamaks alternatiiviks kaasaegsele pumpravile ning lisakulu ravivõimaluste laiendamise kaasa ei tooks. Samas võib olla patsiente, kes täna pumpravi ei kasuta või kasutavad püsimonitooringu võimekuseta pumba. Eeldusel, et näiteks neljandik süsteravil olevatest patsientidest ja pooled püsimonitooringu võimekuseta pumba kasutajatest hakkaksid kasutama CGM koos sensoritega, tähendaks see lisakulu **162 000 eurot**.

3.2 Meditsiiniseadme kasutamise mõju tervishoiuteenuste kättesaadavusele – ei muutu

3.3 Meditsiiniseadme hüvitamine muudest avalikest vahenditest – ei muutu

3.4 Meditsiiniseadme optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Täiskasvanutele CGM rahastamisel tuleks kaaluda sarnaste tingimuste, nagu on kirjeldatud NICE juhendis<sup>2</sup>, kehtestamist. Samas on küsitav, kuivõrd hästi oleks praktikas tingimused rakendatavad ja kontrollitavad.

Lastele CGM seadme kättesaadavaks tegemisel tuleks lähtuda insuliinipumba saatja komplektiga sarnastest kriteeriumidest: *Haigekassa võtab üle ühe pideva glükoosimonitooringu komplekti eest tasu maksmise kohustuse kahe kalendriaasta jooksul ühe alla 19-aastase kindlustatud isiku kohta, kellel on glükosüleeritud HbA1 üle 8,0 või kellel on esinenud sagedased hüpoglükeemiad või kellel on veresuhkru taseme suur kõikumine.*

3.5 Meditsiiniseadme väär- ja liigkasutamise võimalikkus ja majanduslikud tagajärjed, arvestades seejuures patsiendi isikupära ja eluviisi võimalikku mõju ravi tulemustele – väga oluline on patsiendi motivatsioon ja oskused CGM süsteemi kasutada, samuti vajalike teadmistega meditsiinipersonali olemasolu ja nõustamisteenuse kättesaadavus. Ka uuringutes rõhutatakse CGM süsteemi pideva (>70% ajast)<sup>‡</sup> kasutamise olulisust saavutamaks tervisekasu. Ebapiisava või vale kasutuse korral jääb süsteemist saadav kasu olematuks.

#### 4. Kokkuvõte

AB Medical Group Eesti OÜ taotleb Guardian Connect pideva glükoosimonitooringu (CGM) süsteemi lisamist meditsiiniseadmete loetellu. Haigekassale teadaolevalt ei ole avaldatud taotletava süsteemiga läbi viidud randomiseeritud kontrollitud uuringuid. Pikaajalisi uuringuid CGM efektiivsusest ja ohutusest avaldatud ei ole, seejuures vajadust kvaliteetsete uuringuandmete järele on rõhutanud mitmed rahvusvahelised uuringud ning Euroopa ühishindamise raport. Alternatiivsete CGM seadmetega on

<sup>‡</sup> IN CONTROL uuringus kasutati sensorit 89,4% ajast, HypoDE uuringus oli tingimuseks, et patsiendid on võimelised sensorit kasutama vähemalt 85% ajast (st 6-1 päeval 7-st), IMPACT uuringus kasutati süsteemi >90% ajast ning COMISAIR uuringus kasutasid kõik sensorit >70% ajast.

viimastel aastatel publitseeritud erinevaid lühiajalisi väikesemahulisi uuringuid T1DM patsientidega. Uuringutes on leitud, et CGM-ga hüpoglükeemiate esinemissagedus ja kestus väheneb, samuti raskete hüpodü esinemissagedus võib väheneda ning CGM ei halvenda HbA1c taset ning võib aidata vähendada perekonna haiguskoormust.

CGM kulutõhusus on jätkuvalt ebakindel ja seadme hüvitamisega kombinatsioonis sensoritega täiskasvanutele kaasneks märkimisväärne eelarvemõju (4. aastal 90% soodumäära korral lisakulu kuni 4,7 mln €), mistõttu ei ole hüvitamise laiendamine täiskasvanutele põhjendatud. Teaduskirjanduse andmetel on mitmesüsteravi koos CGM-ga efektiivsus võrreldav pideva glükoosimonitooringuga insuliinipumba kasutamisega. Seega võiks CGM olla osadele lastele soodsamaks alternatiiviks kaasaegsele pumpravile. Samas võib olla patsiente, kes täna pumpravi ei kasuta või kasutavad püsimonitooringu võimekuseta pumpa. Seega kokkuvõttes võib lastele CGM seadme hüvitamine kaasa tuua lisakulu 162 000 eurot.

## 5. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> Standards Of Medical Care In Diabetes—2018 American Diabetes Association. January 2018 Volume 41, Supplement 1

<sup>2</sup> Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management NICE guideline Published: 26 August 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>

<sup>3</sup> [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/medseadmed/2017/2018/CGM\\_Guardian\\_Connect\\_EHK\\_hinnang\\_2018\\_av.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/medseadmed/2017/2018/CGM_Guardian_Connect_EHK_hinnang_2018_av.pdf)

<sup>4</sup> Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin. EUnetHTA Project ID: OTJA08. Version 1.4, 27 July 2018 [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08\\_CGM-real-time-and-FGM-aspersonal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treatedwith-insulin.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08_CGM-real-time-and-FGM-aspersonal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treatedwith-insulin.pdf)

<sup>5</sup> Slover RH et al. Accuracy of a Fourth-Generation Continuous Glucose Monitoring System in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018 Sep; Vol. 20 (9), pp. 576-584

<sup>6</sup> Freckmann G et al. Performance and Usability of Three Systems for Continuous Glucose Monitoring in Direct Comparison. *J Diabetes Sci Technol.* 2019; doi: 10.1177/1932296819826965

<sup>7</sup> van Beers CA et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(11):893–902

<sup>8</sup> Heinemann L 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.* 2018;391(10128):1367–77

<sup>9</sup> Bolinder J et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10057):2254–63

<sup>10</sup> Burckhardt MA et al. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial *Diabetes Care* 2018;41:2641–2643 | <https://doi.org/10.2337/dc18-0938>

<sup>11</sup> Šoupal J et al. Comparison of different treatment modalities for type 1 diabetes, including sensoraugmented insulin regimens, in 52 weeks of follow-up: a COMISAIR study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(9):532–8

<sup>12</sup> Parkin CG et al. Continuous Glucose Monitoring Use in Type 1 Diabetes: Longitudinal Analysis Demonstrates Meaningful Improvements in HbA1c and Reductions in Health Care Utilization. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2017, Vol. 11(3) 522–528

<sup>13</sup> Martin CT et al. Advanced Technology in the Management of Diabetes: Which Comes First—Continuous Glucose Monitor or Insulin Pump? *Current Diabetes Reports* (2019) 19: 50 <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1177-7>

<sup>14</sup> <https://www.freestylelibre.ie/products.html>